



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

“Eziologia e gestione clinica delle pleuriti infettive: risultati preliminari da uno studio internazionale multicentrico (the INTERMITTENT study)” – *“Variations in aetiology and management of pleural infection: interim results from an international multicentre study (the INTERMITTENT study)”*

Relatore: Chiar.mo
Prof. Federico Mei

Tesi di Laurea di:
Benedetta Lucchetti

A.A. 2025/2026

| | |
|--|-----------|
| INTRODUZIONE | 1 |
| CAPITOLO 1: LE PLEURITI INFETTIVE..... | 2 |
| 1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA | 2 |
| 1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA | 3 |
| 1.3 PATOGENESI DELLE INFEZIONI PLEURICHE | 5 |
| 1.4 MICROBIOLOGIA DELLE INFEZIONI PLEURICHE | 7 |
| 1.5 ITER DIAGNOSTICO..... | 9 |
| 1.5.1 PRESENTAZIONE CLINICA | 9 |
| 1.5.2 RADIOGRAFIA DEL TORACE..... | 10 |
| 1.5.3 ECOGRAFIA DEL TORACE | 12 |
| 1.5.4 TC DEL TORACE | 14 |
| 1.5.5 TORACENTESI | 16 |
| 1.5.6 TORACOSCOPIA MEDICA | 18 |
| 1.6 TERAPIA DELLE PLEURITI INFETTIVE | 22 |
| 1.6.1 TERAPIA DI SUPPORTO | 22 |
| 1.6.2 TERAPIA ANTIBIOTICA | 22 |
| 1.6.3 DRENAGGIO PLEURICO | 23 |
| 1.6.4 TERAPIA ENZIMATICA INTRAPLEURICA | 25 |
| 1.6.5 TORACOSCOPIA MEDICA | 27 |
| 1.6.6 CHIRURGIA | 28 |
| 1.7 PROGNOSI..... | 31 |
| CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO | 32 |
| CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI..... | 33 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1 DISEGNO DELLO STUDIO | 33 |
| 3.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI..... | 34 |
| 3.3 PROCEDURE..... | 35 |
| 3.4 ANALISI STATISTICA..... | 37 |
| CAPITOLO 4: RISULTATI..... | 38 |
| 4.1 IMPATTO DELLA MALATTIA E CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE | 38 |
| 4.2 MICRORGANISMI RESPONSABILI..... | 46 |
| 4.3 STRATEGIE DI GESTIONE DELL'INFEZIONE | 51 |
| 4.4 VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES..... | 64 |
| CAPITOLO 5: DISCUSSIONE..... | 72 |
| CAPITOLO 6: CONCLUSIONI | 77 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 78 |

INTRODUZIONE

L'importanza dello studio INTERMITTENT nasce dal fatto che l'infezione pleurica rappresenta una condizione clinica associata a significativa morbilità e mortalità, nonché a un rilevante impatto sui sistemi sanitari in termini di ricoveri, procedure invasive e utilizzo di risorse assistenziali. Nonostante i progressi ottenuti negli ultimi decenni in ambito diagnostico e terapeutico, numerosi aspetti relativi alla sua epidemiologia, alla gestione clinica e agli esiti rimangono incompletamente definiti, soprattutto da un punto di vista internazionale. La maggior parte delle evidenze disponibili deriva infatti da studi monocentrici o nazionali, condotti in contesti sanitari specifici e dunque non generalizzabili ad altre realtà. In tale scenario si inserisce questo studio, nato con l'obiettivo di fornire una panoramica globale dell'infezione pleurica attraverso il coinvolgimento di numerosi centri distribuiti in differenti aree geografiche.

I risultati preliminari presentati consentono di delineare un primo quadro delle caratteristiche della popolazione affetta da infezione pleurica, delle strategie terapeutiche adottate e del loro impatto clinico, offrendo l'opportunità di riflettere sulle potenziali differenze esistenti tra i diversi contesti assistenziali.

Il presente elaborato trae origine dalle conoscenze acquisite durante il percorso universitario e dall'esperienza svolta presso il reparto di Pneumologia del nostro ospedale, in particolare nell'ambito della Pneumologia Interventistica. L'attività svolta sotto la supervisione del Prof. Mei e con il prezioso supporto della coordinatrice dello studio Francesca Gonnelli, ha rappresentato per me un'interessante occasione di partecipazione a un progetto di approfondimento clinico e di ricerca internazionale, con la speranza che le competenze e le conoscenze acquisite nel corso di questa esperienza possano costituire una base per il mio futuro professionale e contribuire alla formazione della professionista che desidero diventare.

CAPITOLO 1: LE PLEURITI INFETTIVE

1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La pleurite infettiva è un processo infiammatorio a carico della pleura sostenuta da uno o più agenti microbiologici. Le entità patologiche comprese sotto a questa definizione sono molteplici: dall' essudazione caratteristica della fase acuta dell'infezione all'empima formatosi in seguito alla fase fibrino-purulenta fino ad arrivare eventualmente ad una fase cronica organizzata (1). Nello specifico, la pleurite infettiva è definita come una raccolta pleurica nel contesto di sintomi infettivi con pH <7,2, o glucosio basso (<2,2 mmol/L in presenza di glicemia normale), oppure una raccolta pleurica con coltura positiva o, come accennato in precedenza, un empiema quando ad accumularsi nello spazio pleurico è pus franco (2).

L'incidenza della pleurite infettiva a livello mondiale è in aumento mostrando un trend in crescita costante, nei paesi occidentali si registrano tassi intorno ai 6-8 casi ogni 100.000, e una elevata mortalità (10-20% a breve termine, fino al 35% negli anziani e immunocompromessi). Per esempio, in Inghilterra l'incidenza è aumentata da 6,44 a 8,38 per 100.000 ricoveri ospedalieri tra il 2008 e il 2017. Questo aumento, in parte spiegato dal maggior accesso a tecniche di imaging sensibili (TC ed ecografia), è da attribuirsi a numerosi altri fattori: invecchiamento della popolazione con comorbidità croniche (in particolare diabete mellito), maggiore uso e prescrizione di farmaci immunosoppressori ed evoluzione naturale dei patogeni batterici (2) (3).

1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA

La pleura è la membrana sierosa elastica che avvolge il polmone. È formata da due foglietti distinti: la pleura viscerale, lo strato più interno, adesa al parenchima polmonare e alle strutture adiacenti come vasi, bronchi e nervi e la pleura parietale, lo strato più esterno, adesa alla parete toracica, al diaframma e al mediastino. Le due pleure prendono contatto e si uniscono a livello dell'ilo polmonare, dividendo il torace in due emitoraci non contigui. Lo spazio virtuale compreso tra i due foglietti prende il nome di cavità pleurica o spazio pleurico, il quale contiene circa 0,26 ml di liquido pleurico per kg di peso corporeo (4) (5).

Le pleure parietale e viscerale presentano differenze anatomiche soprattutto per quanto riguarda l'innervazione, differenza che si riflette sulla clinica. La pleura parietale, infatti, grazie alla sua ricca innervazione è molto sensibile al dolore, mentre la viscerale non possiede innervazione sensitiva (6) (7).

Da un punto di vista microanatomico, la pleura è composta da due strati distinti: uno strato superficiale formato da cellule mesoteliali a contatto diretto con lo spazio pleurico e uno strato sottostante formato invece da tessuto connettivo. La funzione degli strati mesoteliali è quella di regolare in maniera continua e costante il volume e la composizione del fluido pleurico per garantire il corretto movimento dei polmoni durante gli atti respiratori (6). Nel dettaglio, le cellule mesoteliali metabolicamente attive producono numerose sostanze, tra cui glicoproteine ricche in acido ialuronico che vengono intrappolate dai microvilli superficiali delle stesse cellule, agendo così da lubrificante per i movimenti respiratori (8) (9).

Il liquido pleurico è composto da filtrato microvascolare proveniente dai capillari della pleura parietale. Da un punto di vista biochimico e cellulare, il liquido pleurico normale ha le caratteristiche di trasudato, con rapporto delle proteine nel liquido pleurico/proteine nel siero $< 0,5$; LDH < 200 UI/L; glucosio simile ai livelli sierici; pH compreso tra 7,60 e 7,64; colesterolo < 55 mg/dL e circa 1.700 globuli bianchi/mL, con prevalenza di macrofagi (75%) e linfociti (25%) e neutrofili ed eosinofili assenti. La produzione e il riassorbimento del fluido avvengono prevalentemente a livello della superficie parietale e sono guidati dalle differenze di pressioni idrostatica ed oncotica tra il circolo polmonare e sistemico e lo spazio pleurico, garantendo così un equilibrio dinamico. In particolare,

al riassorbimento sono deputati i vasi linfatici nella pleura parietale attraverso comunicazioni presenti a livello della stessa (9) (10) (11) (12).

La pressione risultante nello spazio pleurico, mantenuta dall'equilibrio tra le forze del ritorno elastico polmonare e la tendenza della parete toracica ad espandersi, è negativa, con valori compresi tra i -3 e i -5 cm di acqua. La funzionalità è duplice, ossia prevenire l'atelettasia, ovvero il collasso, polmonare e mantenere una pressione transpolmonare positiva (5).

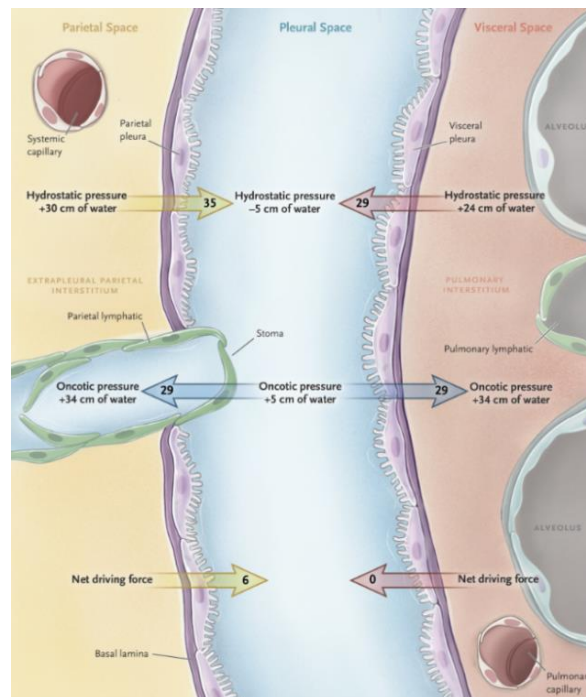


Figura 1 Equilibrio delle forze che regolano la formazione del liquido pleurico (5).

1.3 PATOGENESI DELLE INFEZIONI PLEURICHE

Nella maggior parte dei casi l'origine di un'infezione a carico del distretto pleurico è ascrivibile alla complicazione di una polmonite; infatti, circa il 60% dei pazienti con polmonite sviluppa una pleurite con versamento, il quale può essere definito parapneumonico se insorto in concomitanza dell'insulto infettivo a carico del parenchima polmonare, o metapneumonico se insorto con latenza. Meno frequentemente possono essere di natura traumatica o iatrogena o associate a un processo infettivo extrapolmonare.

Le vie tramite cui i batteri possono raggiungere lo spazio pleurico sono diverse:

- Traslocazione transmesoteliale: diversi studi hanno dimostrato che batteri come *Streptococcus Pneumoniae* sono capaci di passare dal parenchima polmonare allo spazio pleurico attraversando le cellule mesoteliali pleuriche.
- Diffusione ematogena conseguente ad una batteriemia.
- Diffusione transdiaframmatica.
- Estensione diretta da malattie mediastiniche od esofagee.

Tuttavia, la più comune in assoluto rimane la traslocazione transmesoteliale a partenza da un focolaio infettivo polmonare (1) (12) (13).

L'evoluzione dell'infezione pleurica è stata descritta secondo un modello che prevede tre stadi consecutivi:

1. **Stadio essudativo:** in risposta all'infiammazione del parenchima polmonare sottostante, si ha una fuoriuscita di fluido interstiziale nello spazio pleurico e una aumentata permeabilità della pleura viscerale che accelera e facilita il processo di essudazione. L'aumentata permeabilità è causata dall'apertura di gap intercellulari tra le cellule mesoteliali dovuta alla migrazione in loco dei neutrofilii e al rilascio di citochine pro-infiammatorie (soprattutto interleuchina-6, interleuchina-8 e TNF-alfa). In questa prima fase si ha un accumulo di fluido non complicato e non sono ancora instaurata una infezione pleurica.
2. **Stadio fibrinopurulento:** l'invasione e la moltiplicazione batterica e i conseguenti danno endoteliale ed attivazione del sistema immunitario determinano dei cambiamenti nella composizione biochimica del liquido pleurico, a cui si associano cambiamenti nella clinica e nella presentazione anatomica. Il cavo pleurico assume un aspetto loculato con formazione di cavità separate.

3. Stadio organizzativo: con l'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico si ha la proliferazione dei fibroblasti con conseguente ispessimento dello spazio pleurico (13) (14).

1.4 MICROBIOLOGIA DELLE INFEZIONI PLEURICHE

Come accennato precedentemente, la stragrande maggioranza delle pleuriti infettive origina da una polmonite batterica, rappresentandone una frequente complicanza. Il profilo microbiologico varia in base al setting e all'area geografica in cui è stata acquisita l'infezione.

Per quanto riguarda le infezioni acquisite in comunità nei paesi occidentali, i patogeni maggiormente rappresentativi sono i gram positivi come *Streptococcus Pneumoniae* e *Streptococcus Viridans*, mentre più rari sono i gram negativi come *Enterobacteriaceae*, tra cui i più frequenti sono *Escherichia Coli* e *Proteus*; *Haemophilus Influenzae* o *Pseudomonas Aeruginosa* (12) (13).

Riguardo alle infezioni acquisite in setting ospedaliero invece a dominare sono *Staphylococcus Aureus*, positivo fino al 50% delle colture, con il 33-50% dei ceppi meticillino-resistenti (MRSA), seguito da *Enterobacteriaceae* e *Streptococcus pneumoniae* ed *anginosus*; nei restanti casi si identificano aerobi come *Pseudomonas* e *Klebsiella spp.*, seguiti da anaerobi come *Peptostreptococcus* e *Bacteroides*. Nei soggetti fragili infine non è raro trovare infezioni miste di anaerobi e aerobi (12) (13).

Studi recenti, tramite tecniche di sequenziamento, hanno identificato come patogeni dominanti in oltre il 50% delle infezioni pleuriche comunitarie non correlate a infezione polmonare primaria *Fusobacterium nucleatum* e *Streptococcus intermedius*, batteri commensali presenti nel microbiota orale, che possono diffondere per via ematogena allo spazio pleurico in seguito a condizioni di scarsa igiene orale (15) (16).

Parlando invece di differenze geografiche, nelle regioni temperate come Regno Unito, Australia e Scandinavia a predominare sono gli *Streptococchi Viridanti*; nelle regioni tropicali dell'Africa prevale *Streptococco Pneumoniae* e in Asia il patogeno più comune è *Klebsiella Pneumoniae*, rappresentando fino al 25% dei casi di infezione pleurica nel continente (13) (17).

L'infezione da micobatteri, in particolare da *Mycobacterium Tuberculosis Complex*, rappresenta un'altra importante origine eziologica delle pleuriti infettive, una delle forme più comuni di tubercolosi extrapolmonare, frequente soprattutto nelle aree ad alta prevalenza di malattia tubercolare (18). Nei paesi occidentali rappresenta meno dell'1%

di tutti i versamenti essudativi, in India è responsabile del 30-80% delle pleuriti infettive complicando la tubercolosi polmonare nel 31% dei casi e in Cina del 50% dei casi, con incidenza in aumento negli ultimi anni (19) (20) (21).

Benchè più rare, le pleuriti infettive di origine fungina vengono osservate soprattutto in pazienti immunodepressi, con un'incidenza variabile tra 1,75% nelle infezioni comunitarie e 2,68% nelle infezioni nosocomiali, nei paesi occidentali. (2) I patogeni più frequentemente isolati sono *Candida spp* (64% dei casi) e *Aspergillus spp* (12%) (2) (13) (22).

Il ruolo dei virus come causa primaria di infezione pleurica non è stabilito chiaramente. Si è vista una variazione stagionale, con aumento del 25% delle diagnosi di infezione pleurica nei mesi invernali in coincidenza con il picco di influenza stagionale (2).

I più frequentemente associati a pleurite sono Herpesvirus, in particolare Epstein-Barr virus, rilevato mediante PCR nel 40% dei versamenti pleurici, e virus respiratori come Coxsackievirus B, responsabile della sindrome di Bornholm o pleurodinia epidemica (23) (24) (25). Per quanto riguarda il ruolo del Covid-19, nonostante il 10% circa dei pazienti con polmonite da Covid-19 sviluppi versamenti pleurici, questi non sono ad eziologia infettiva ma piuttosto una espressione di comorbidità come l'insufficienza cardiaca (2).

1.5 ITER DIAGNOSTICO

L'anamnesi e l'esame obiettivo rappresentano il primo approccio al paziente e sono utili per indurre il sospetto clinico, ma per una diagnosi accurata della patologia pleurica infettiva e per impostare una corretta terapia, è sempre necessario l'approfondimento con metodiche radiologiche ed interventistiche seguendo un preciso work-up diagnostico (26).



Figura 2 Approccio diagnostico-terapeutico al versamento pleurico infettivo (26).

1.5.1 PRESENTAZIONE CLINICA

In virtù della eterogeneità di presentazione della patologia, la pleurite infettiva si può manifestare in quadri clinici molto eterogenei: in caso di modesto versamento parapneumonico possono essere presenti solamente sintomi lievi, mentre in caso di evoluzione verso un empiema il paziente può presentarsi con sepsi fino ad un quadro di insufficienza respiratoria (13) (27).

I sintomi riferiti dal paziente sono ascrivibili all'infiammazione pleurica e alla risposta infiammatoria sistemica dell'organismo all'infezione. Tra i sintomi "pleurici", il più suggestivo di patologia è il dolore toracico pleuritico, descrivibile come trafittivo e che peggiora tossendo o compiendo una inspirazione profonda. Studi recenti hanno evidenziato che il dolore pleuritico è un predittore indipendente di evoluzione verso l'empiema (28). Un altro sintomo frequentemente associato a pleurite infettiva, benché più aspecifico, è la dispnea, la quale si presenta proporzionale al volume del versamento,

alla riduzione della compliance polmonare secondaria alla patologia e all'ipossiemia (29). Tra i sintomi "infettivi" si annoverano febbre, talora con brivido, astenia, anoressia e tosse, quest'ultima dovuta alla polmonite sottostante. La tosse si può associare ad espettorato e, più raramente, ad emottisi. Va precisato che non sono rari quadri atipici caratterizzati da una sintomatologia sfumata e non eclatante: questi casi possono determinare ritardi diagnostici (29) (30).

All'esame obiettivo sono evidenziabili diversi segni respiratori locali causati dal versamento pleurico. All'ispezione si può osservare una riduzione dell'espansione dell'emitorace colpito; alla percussione può essere presente ottusità plessica; infine, all'auscultazione è rilevabile una variabile riduzione del murmure vescicolare e l'eventuale sfregamento pleurico, soprattutto in fase infiammatoria iniziale, quando non ancora non è presente abbondante liquido pleurico (29). Segni sistemici che si accompagnano al quadro appena descritto sono tachicardia (intesa come una frequenza cardiaca superiore ai 100 battiti al minuto), tachipnea e segni di sepsi in caso di infezione avanzata (28).

La presentazione clinica evolve parallelamente ai già citati stadi patogenetici.

1. Stadio essudativo: si riscontrano segni e sintomi di polmonite associati a dolore pleuritico e obiettività di sfregamenti pleurici. Il versamento è ancora moderato (27).
2. Stadio fibrinopurulento: in questa fase il paziente può presentarsi con febbre persistente e altri sintomi sistemici accompagnati da dolore pleuritico e dispnea ingravescenti (27).
3. Stadio organizzativo: il quadro è caratterizzato da una presentazione subacuta, con dispnea persistente, calo funzionale ed eventualmente febbricola (31).

1.5.2 RADIOGRAFIA DEL TORACE

La radiografia del torace (RX-torace) rappresenta il primo esame di imaging che viene eseguito nella valutazione delle pleuriti infettive, con un ruolo fondamentale nell'identificazione del versamento pleurico, nella stima della sua entità e nella guida al workup diagnostico successivo (13). È uno strumento non invasivo e presente in tutti i presidi ospedalieri. Solitamente è condotto nel paziente in posizione ortostatica (nei casi

gravi è eseguibile anche in posizione clinostatica, detto “torace a letto”) e produce due immagini: una in proiezione antero-posteriore e una latero-laterale. Permette di visualizzare la cavità toracica e pleurica nel loro insieme, ma anche le altre strutture come i polmoni, il mediastino e la colonna.

All’RX-torace, il versamento si presenta come opacità basale omogenea con margine superiore concavo (curva di Damoiseau-Ellis). In proiezione antero-posteriore il versamento diventa visibile da circa 200-300 millilitri, nel dettaglio il primo segno visibile è l’ottundimento del seno costofrenico. Versamenti maggiori di 500 millilitri producono opacità dell’emitorace inferiore mentre versamenti massivi determinano opacità completa dell’emitorace, associandosi eventualmente a deviazione controlaterale del mediastino nei casi più gravi. Talvolta è possibile identificare la presenza di livelli idroarei nel contesto del versamento stesso.

Nei casi di versamento parapneumonico, contestualmente nel parenchima polmonare è identificabile, se non coperta dal versamento stesso, una consolidazione lobare ipsilaterale attribuibile alla polmonite (32) (33).

Alcune caratteristiche visibili all’ RX del torace possono porre da subito il sospetto verso una eziologia tubercolare, come ad esempio la presenza di versamento monolaterale senza consolidazioni evidenti e di cavitazioni nel parenchima superiore (34).

Nonostante la sua utilità come indagine di primo livello nell’eseguire un inquadramento iniziale e una diagnosi differenziale e nel monitorare l’evoluzione della patologia, l’RX del torace è una metodica gravata da importanti limitazioni nella caratterizzazione delle pleuriti infettive; la più limitante è una sensibilità insufficiente a distinguere un versamento semplice da uno complicato (empiema) (27).

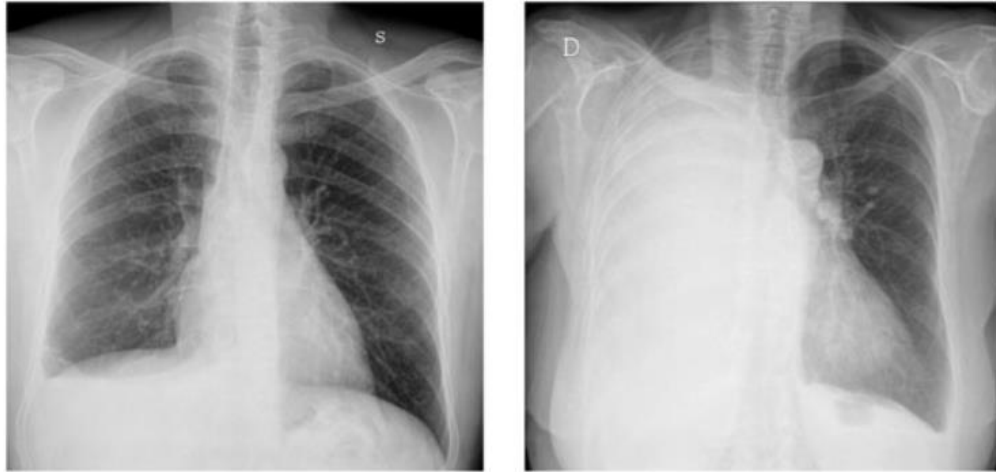


Figura 3 Rx standard del torace in proiezione antero-posteriore: versamento pleurico destro con ottundimento del seno costofrenico omolaterale (immagine a sinistra); versamento massivo destro con opacamento dell'intero emitorace e spostamento controlaterale delle strutture mediastiniche (immagine a destra) (35).

1.5.3 ECOGRAFIA DEL TORACE

Negli ultimi anni l'ecografia del torace ha assunto un ruolo di primaria importanza nello studio e nella gestione delle pleuriti infettive in quanto presenta numerosi vantaggi, tra cui una maggiore sensibilità rispetto all'RX nell'identificazione e nella misurazione del versamento anche quando è di entità ridotta (SE pari al 100% per quelli di 100 mL); una elevata maneggevolezza e la possibilità di eseguire una valutazione "real time", anche al letto del paziente, utile per eseguire un monitoraggio dinamico della situazione. Inoltre, non prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e soprattutto consente di descrivere ispessimenti, sepimenti e loculazioni, permettendo la diagnosi differenziale tra versamento semplice e complesso. Le linee-guida della British Thoracic Society indicano l'utilizzo dell'ecografia toracica come fortemente raccomandato durante il posizionamento del drenaggio pleurico, seguito da un controllo radiografico post-esecuzione (27) (36).

L'aspetto ecografico del versamento pleurico può essere descritto tramite diversi pattern:

- Anecogeno semplice: è caratterizzato da un aspetto omogeneo senza echi interni e correla con un quadro di trasudato o essudato parapneumonico semplice;
- Complesso non settato: è caratterizzato dalla presenza di echi interni flottanti ("plankton sign", indica il movimento spontaneo di particelle nel liquido al battito cardiaco o alla respirazione ed è altamente suggestivo di versamento emorragico

o empiema in fase iniziale) e rappresenta un pattern di transizione dalla fase di trasudato a quella di essudato;

- Complesso settato: è caratterizzato dalla presenza di loculazioni, ovvero multiple raccolte ipoecogene separate da setti iperecogeni, fortemente suggestivo di infezione pleurica in stadio avanzato o empiema;
- Omogeneo ecogeno: l'ecogenicità è data dalla presenza di pus denso; pertanto, questo pattern è altamente specifico per empiema organizzato.

(37) (38) (39)

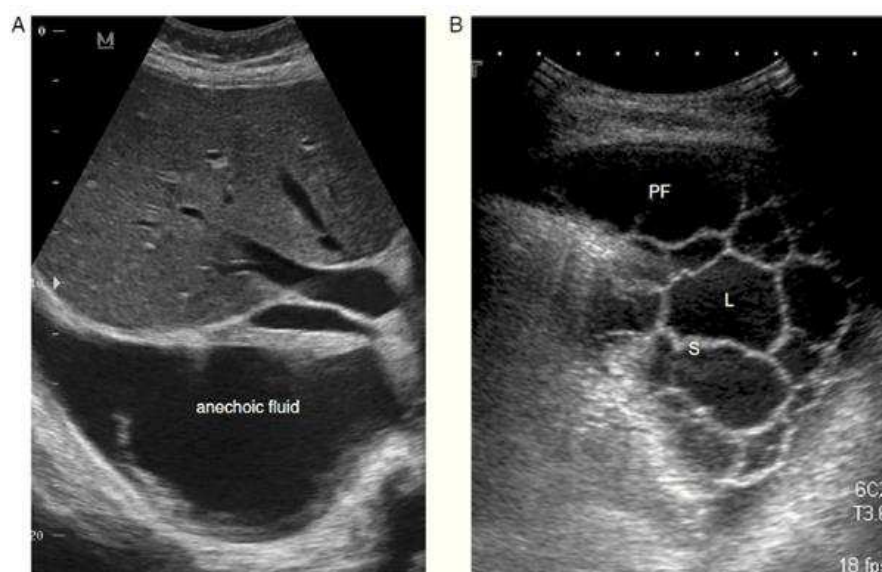


Figura 4 Visualizzazione tramite esecuzione di ecografia del torace di: versamento pleurico anecogeno (A); versamento pleurico con multipli setti e loculazioni (B). (L: loculazione, S: setto, PF: liquido pleurico) (40)

Un altro segno ecografico suggestivo di pleurite essudativa è l'ispessimento uniforme della pleura parietale, specifico se di dimensioni maggiori di 3 millimetri. Non è rara la descrizione del cosiddetto “split pleura sign” ecografico, ovvero una iperecogenità omogenea della pleura viscerale e parietale; questo segno, pur essendo meglio visibile alla TC, è evidenziabile anche all'ecografia (37).

All'ecografia del torace con versamento parapneumonico è possibile inoltre valutare la presenza di consolidazione subpleurica ipsilaterale con broncogramma aereo, fortemente suggestiva di polmonite batterica (36).

In conclusione, l'ecografia toracica non può distinguere con assoluta certezza i tipi di versamento basandosi unicamente sull'ecogenicità; l'identificazione di un pattern complesso ha una specificità maggiore del 90% per empiema ma la visualizzazione di un

versamento anecogeno non permette di escluderne la presenza. Nonostante ciò, rimane uno strumento ad elevata performance clinica in grado di orientare in maniera accurata il sospetto diagnostico e di monitorare il decorso di patologia (39).

1.5.4 TC DEL TORACE

Il ruolo della TC del torace nella diagnostica e terapia delle pleuriti infettive è cruciale. Salvo controindicazioni assolute come allergie o insufficienza renale, viene eseguita con mezzo di contrasto iodato per permettere una maggiore risoluzione dei dettagli. Questa tecnica è utile nel confermare o rafforzare il sospetto di infezione pleurica quando RX o ECO non bastano, fornire informazioni accurate su natura, localizzazione, estensione e loculazioni del versamento, identificare complicanze (quali fistole broncopleuriche o ascessi), e valutare diagnosi alternative o concomitanti (inclusa la patologia neoplastica); nonché nel fungere da guida per il posizionamento di drenaggi (27).

I reperti TC cardine maggiormente suggestivi di infezione pleurica sono i seguenti:

- Split pleura sign: già accennato nel capitolo riguardante l'ecografia del torace, si definisce così l'ispessimento delle pleure viscerale e parietale che si separano a causa dell'interposizione della raccolta infetta, che assume un aspetto lentiforme. È frequentemente visualizzabile l'enhancement con contrasto della pleura parietale ispessita. Questo reperto indica deposizione di fibrina e una iniziale organizzazione dell'essudato; ciononostante, pur orientando molto la diagnosi, questi segni non sono patognomonici, essendo riscontrabili anche in caso, per esempio, di versamenti maligni (41) (42).
- Loculazioni: alla TC, eventuali loculazioni del versamento sono ancora meglio caratterizzabili rispetto all'ECO. Indicano la presenza di un versamento organizzato e complesso (27).
- Lesioni associate del parenchima polmonare: la visualizzazione di un consolidamento adiacente al reperto pleurico supporta l'ipotesi di un'origine parapneumonica dello stesso, aumentando la probabilità di infezione pleurica. Secondo le linee guida della British Thoracic Society è uno dei segni più frequenti nelle infezioni pleuriche (27).



Figura 5 Tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto che mostra lo “split pleura sign”: si nota una raccolta di liquido pleurico a bassa attenuazione, situata tra la pleura viscerale in fase di enhancement (freccia bianca) e la pleura parietale in fase di enhancement (freccia nera) (43).

In aggiunta al riscontro dei suddetti segni caratteristici di patologia infettiva a carico della pleura, la tomografia computerizzata è utile nella diagnosi differenziale tra empiema ed ascesso polmonare periferico: l’empiema si manifesta alla TC come una raccolta pleurica morfologicamente regolare con superficie interna liscia, un margine netto di separazione con il parenchima e segni di compressione del polmone; l’ascesso invece si presenta come una cavità intraparenchimale più irregolare avente parete spessa non uniforme e senza una separazione netta dal parenchima polmonare (44) (45).

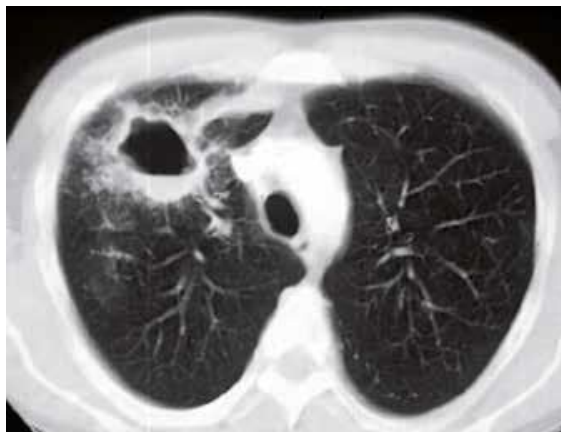


Figura 6 Ascesso polmonare destro (46).

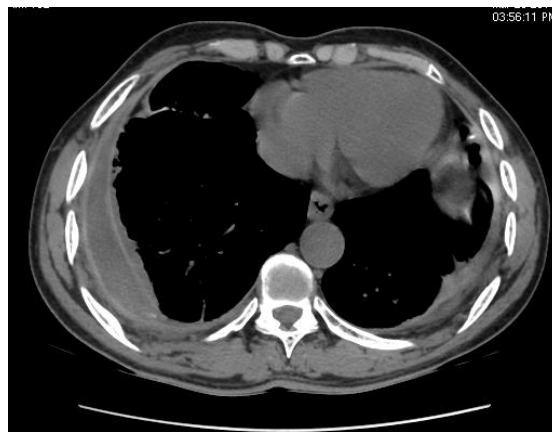


Figura 7 Raccolta loculata in cavità pleurica destra lungo il versante posterolaterale, che mostra lo “split pleura sign”, suggestivo di empiema (43).

L’impiego della TC del torace è utile anche nell’aumentare l’accuratezza diagnostica in caso di pleurite tubercolare, sia acuta che cronica. Nel primo caso identifica piccole cavitazioni parenchimali tipiche della tubercolosi non visibili alla radiografia,

micronoduli parenchimali ed eventuali linfadenopatie mediastiniche; nel secondo caso differenzia una infezione attivata da una inattiva, evidenziando la presenza di una raccolta fluida all'interno dell'anello pleurico fibrotico, segno di riattivazione. L'importanza di diagnosticare precocemente una pleurite tubercolare risiede nell'ottimizzare la gestione terapeutica, ovvero nella possibilità di iniziare o riprendere la terapia antitubercolare (47) (48).

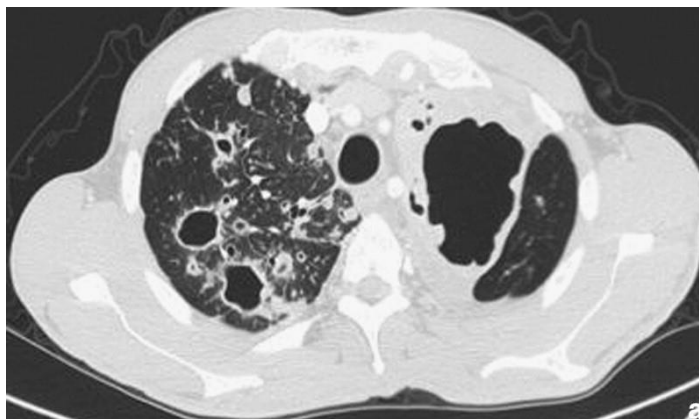


Figura 8 Cavitazioni polmonari diffuse in paziente affetto da tubercolosi (49).

Nonostante l'enorme utilità e precisione nel valutare diagnosi alternative e rafforzare il sospetto di infezione pleurica, la TC non sostituisce la toracentesi diagnostica quando indicata (27).

1.5.5 TORACENTESI

La toracentesi diagnostica, integrata con i reperti radiologici ed ecografici precedentemente analizzati, rappresenta il gold standard della valutazione delle pleuriti infettive, consentendo di caratterizzare il versamento, guidare la terapia antibiotica e la decisione di drenaggio e stratificare il rischio di decorso complicato. Le linee guida BTS del 2023 raccomandano che la toracentesi venga sempre eseguita sotto guida ecografica e che il liquido pleurico venga inviato sia in contenitori sterili standard che in flaconi per emocoltura (aerobio e anaerobio) in caso di sospetta infezione (27).

Come accennato precedentemente, nell'evolversi della patologia il versamento pleurico cambia caratteristiche biochimiche assumendo l'aspetto di un essudato. I Criteri di Light rappresentano lo standard diagnostico per identificare gli essudati con una sensibilità del

98% e una specificità del 72% (37). Nel dettaglio, un versamento è classificato come essudato quando è presente almeno uno dei seguenti criteri:

- Rapporto proteine pleuriche/sieriche $>0,5$
- Rapporto LDH pleurico/sierico $>0,6$
- LDH pleurico $>2/3$ del limite superiore normale dell'LDH sierico (o >200 U/L)

Dopo aver confermato la diagnosi di essudato pleurico di natura infiammatoria, si procede all'analisi di ulteriori parametri utili al proseguimento dell'iter decisionale, con l'obiettivo di valutare l'indicazione al posizionamento di un drenaggio toracico (27).

- Il pH è il parametro che possiede la massima accuratezza diagnostica per identificare un versamento parapneumonico complicato. Nel dettaglio, un pH $< 7,2$ indica un alto rischio di versamento complicato o empiema e si raccomanda l'inserimento di un drenaggio intratoracico (50).
- Livelli di glucosio pleurico inferiori a $3,3$ mmol/L (o inferiori a 60 mg/dL) indicano una alta probabilità di versamento parapneumonico complicato (27).
- L'LDH riflette l'intensità dell'infiammazione e della lisi cellulare. Oltre ad essere uno dei biomarcatori presenti nei criteri di Light, livelli superiori a 900 UI/L in un contesto di pH tra $7,2$ e $7,4$ sono una indicazione aggiuntiva al posizionamento del drenaggio (27).

Nel completare la diagnosi è importante eseguire l'analisi microbiologica del versamento per guidare la terapia antibiotica e valutare la componente cellulare tramite il conteggio cellulare con formula differenziale: una predominanza di polimorfonucleati e neutrofilo sono indicativi di versamenti parapneumonici acuti ed empiema, mentre una prevalenza di linfociti può suggerire un'infezione da tubercolosi (12) (37) (51).

TABLE 4

Routine Pleural Fluid Analysis

| Test | Criteria | Comments |
|------------------------------|--|---|
| Protein | 1. Pleural/serum protein ratio > 0.5 | Light's criteria* is positive for exudative fluid when 1 of 3 criteria is met ^{2,5,36} |
| LDH | 2. Pleural/serum LDH ratio > 0.6 3. Pleural LDH > two-thirds of upper limit of normal serum LDH range | |
| Cell count with differential | Neutrophil predominant | Indicates acute parapneumonic effusion, pulmonary embolism, and benign asbestos ⁵ |
| | Lymphocyte predominant | Indicates long-standing effusions caused by malignancy, heart failure, long-standing tuberculosis, lymphoma, rheumatoid pleurisy, sarcoidosis, or late post coronary artery bypass grafting ⁵ |
| Culture and Gram stain | Positive | Culture has low sensitivity (56%), ³⁹ but a positive culture result is diagnostic for bacterial parapneumonic effusion; inoculating blood culture bottles (anaerobic and aerobic) at the bedside increases positivity rate ⁵ |
| Cytology | Presence of atypical cells | Send as much aspirate volume as available, with a goal of 50 to 60 mL; most common causes of secondary pleural malignancies are lung and breast cancer, and other common primary cancers are lymphoma, gastrointestinal, and ovarian; mesothelioma is a common cause with low cytology sensitivity; overall, cytology has a poor sensitivity of 60% ^{17,40} ; pleural biopsy is diagnostic |
| pH | Level < 7.2† | When arterial blood gas kit is available, test for aspirates with concern for infection that are not obviously purulent; pH < 7.2 is consistent with complicated effusion; if purulence is present, do not test for pH—the diagnosis is empyema ⁵ |

LDH = L-lactate dehydrogenase.

*—Light's criteria can be calculated at <https://www.mdcalc.com/calc/797/lights-criteria-exudative-effusions>.†—A pH level < 7.2 can help diagnose complicated parapneumonic effusion early, before the culture returns positive. Local lidocaine infiltration can falsely lower the pH, and the sample should be analyzed within one hour.⁵

Information from references 2, 5, 17, 36, 39, and 40.

Figura 9 Analisi di routine del liquido pleurico (51).

Per quanto riguarda la pleurite tubercolare, l'essudato in questo caso assume delle caratteristiche biochimiche e cellulari altamente suggestive da confermare con l'analisi microbiologica diretta sul liquido o con la biopsia pleurica. Come già accennato, il versamento tubercolare è un essudato a prevalenza linfocitaria, dove i linfociti rappresentano più del 50-70% delle cellule nucleate (52). In caso di sospetto di versamento tubercolare, il primo test da eseguire è l'analisi dell'ADA (adenosina deaminasi), enzima che riflette l'attività dei linfociti T e dei macrofagi attivati nel compartimento pleurico. Nei paesi a bassa prevalenza di TB, ADA < 40 UI/L esclude la tubercolosi; cause di falsi negativi sono stati immunosoppressivi come da HIV (27) (53).

1.5.6 TORACOSCOPIA MEDICA

La TM è una metodica endoscopica sfruttata sia a fine diagnostico a seguito di un fallimento di procedure meno invasive, sia terapeutico. Questa offre al clinico una visualizzazione diretta del cavo pleurico e la possibilità di realizzare una campionatura biptica più accurata rispetto alle modalità a cielo aperto o eco o TC guidata. La

toracosopia medica è la metodica di riferimento per la diagnosi delle malattie pleuriche, tra cui le pleuriti infettive (54).

Viene eseguita dagli pneumologi in sala endoscopica e si distingue dalla tecnica chirurgica della toracosopia video assistita (VATS) per essere eseguibile anche in anestesia locale o sedazione cosciente, oltre che in anestesia profonda con assistenza anestesiológica. Queste caratteristiche rendono la MT meno costosa e invasiva della VATS, a parità di sensibilità diagnostica (95%) (37) (55).

L'esame viene pianificato mediante ecografia del torace. La tecnica procedurale inizia con il posizionamento in decubito laterale del paziente, con il lato da esaminare rivolto verso l'alto. La profilassi antibiotica non è indicata di routine ma viene considerata in caso di empiema. Si procede con l'anestesia locale con lidocaina, associata a sedazione cosciente moderata con midazolam e oppioidi oppure a sedazione profonda con propofol. A questo punto, si pratica una incisione di circa 1 cm con il bisturi nel sito di ingresso, tipicamente al V-VII spazio intercostale sulla linea ascellare media o posteriore, per permettere l'inserimento del trocar ed eventualmente l'insufflazione di CO₂, con l'obiettivo di creare uno pneumotorace artificiale. In seguito, viene introdotto il toracoscopio, rigido o semirigido, e viene eseguita l'ispezione sistematica di tutto il cavo pleurico. Contestualmente, è possibile eseguire biopsie mirate alle aree sospette e procedure terapeutiche, approfondite in seguito. Una volta conclusa la procedura viene posizionato il drenaggio toracico, che verrà rimosso in seguito alla riespansione polmonare documentata all'RX torace (56).



Figura 10 Pianificazione ecografica dell'esame (56).

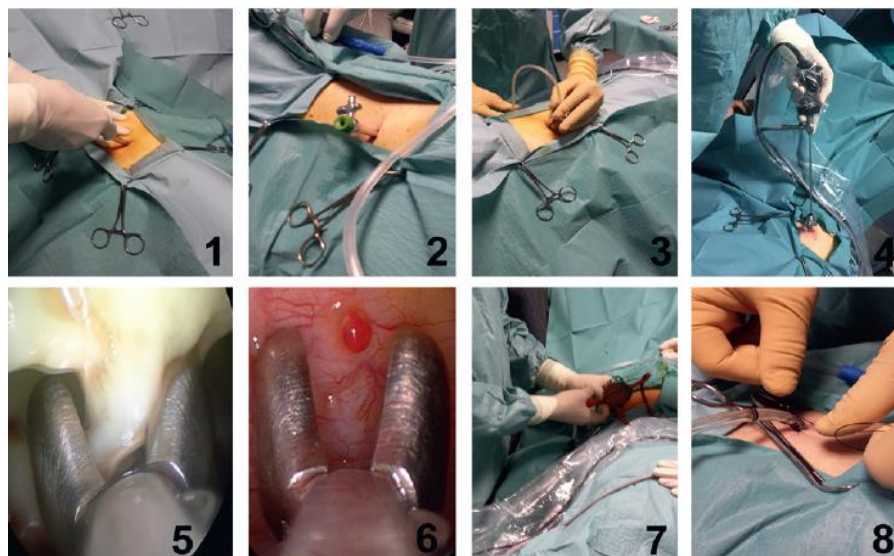


Figura 11 Momenti obbligatori di una toracosopia medica: ingresso con forbice a punta smussa (foto 1); posizionamento trocar (foto 2); aspirazione (foto 3); ispezione del cavo (foto 4); deloculazione se necessaria (foto 5); biopsie (foto 6); pleurodesi se necessaria (foto 7); drenaggio (foto 8) (56).

Le indicazioni diagnostiche principali per eseguire la toracosopia medica sono la presenza di un versamento pleurico essudativo non diagnosticato, il sospetto di mesotelioma pleurico maligno, la presenza di una pleurite non specifica e la stadiazione del carcinoma polmonare e del mesotelioma (37) (57).

I reperti evidenziabili in corso di infezione pleurica sono i seguenti (58) (59):

- Pus franco in caso di empiema conclamato;
- Setti fibrinosi con compartimentalizzazione del versamento;
- “Snowflake appearance”, ossia “aspetto a fiocchi di neve”, dovuto alla presenza di abbondante fibrina su tutto il cavo pleurico;
- Iperemia e congestione vascolare della pleura parietale;
- Multiple loculazioni a contenuto purulento.

In caso di pleurite tubercolare, sono evidenziabili reperti caratteristici, quali (27) (60):

- Numerosi noduli pleurici, con l’aspetto di granulomi miliariformi biancastri;
- Aspetto granulomatoso della pleura parietale con ispessimento diffuso;
- Aderenze fibrose dense, che in casi avanzati e cronici assumono l’aspetto di “corteccia fibrosa calcifica”

Le controindicazioni assolute all’esecuzione della toracosopia medica sono poche e comprendono la presenza di aderenze pleuriche estese o spazio pleurico completamente

obliterato (per impossibilità all'esplorazione e aumentato rischio di lesioni polmonari), la presenza in anamnesi di diatesi emorragica severa e non correggibile e instabilità emodinamica o respiratoria che rendono impossibile la sedazione (27) (61).

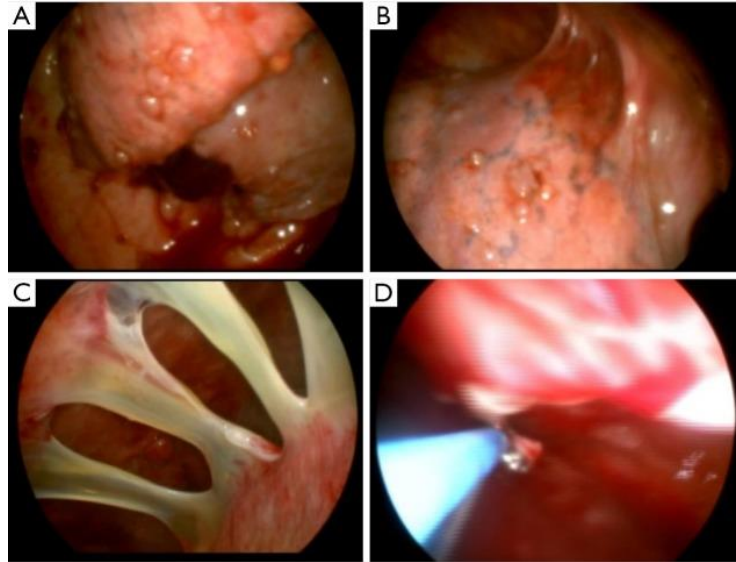


Figura 12 Visualizzazione tramite toracoscopica medica di lesioni tumorali della pleura viscerale (A), aderenze (B,C) e durante esecuzione di biopsia (D) (62).

1.6 TERAPIA DELLE PLEURITI INFETTIVE

L'obiettivo del trattamento delle pleuriti infettive è drenare il materiale infettivo, permettendo così la riespansione polmonare ed evitando complicanze e cronicizzazione. Le opzioni a disposizione sono diverse; oltre alla terapia antibiotica, sono disponibili tecniche operative non chirurgiche, come il drenaggio pleurico e la toracosopia medica, e tecniche chirurgiche, quali la toracotomia classica (tecnica "open) e la chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS).

Il primo approccio da attuare dipende dal singolo caso e, soprattutto, dallo stadio evolutivo del quadro patologico: se si diagnostica la patologia a uno stadio precoce, quindi allo stadio essudativo, nella maggior parte dei casi è sufficiente la terapia antibiotica associata al drenaggio pleurico; diversamente, in caso di versamento complicato, può risultare necessario passare precocemente a procedure invasive (26) (40).

1.6.1 TERAPIA DI SUPPORTO

La terapia dei fattori predisponenti e la terapia di supporto sono importanti nella gestione del paziente con versamento pleurico complicato o empiema, a partire dal garantire un apporto nutrizionale adeguato che può consentire di correggere l'ipoalbuminemia associata. Le linee guida BTS considerano i pazienti con patologia infettiva del cavo pleurico a rischio di malattia tromboembolica e consigliano la profilassi con eparina (26) (27).

1.6.2 TERAPIA ANTIBIOTICA

L'antibioticoterapia è fondamentale in questo tipo di patologia e va iniziata precocemente. Le linee guida della British Thoracic Society raccomandano l'inizio precoce della terapia antibiotica empirica in presenza di sospetto clinico o radiologico di pleurite infettiva, dopo aver eseguito i prelievi per le emocolture ed eventualmente la toracentesi con analisi microbiologica del liquido pleurico (27). La scelta del principio attivo dovrebbe essere guidata dalla risposta culturale microbiologica, ma questa risulta essere diagnostica solo nel 30-40% dei casi; dunque, la terapia empirica ad ampio spettro va impostata sulla base del setting clinico e dell'epidemiologia locale (26). La pleurite

infettiva è spesso polimicrobica, da qui la necessità di ottenere una copertura iniziale ampia “ragionata”, che comprenda anche gli anaerobi (63). Questa va continuata fino alla rivalutazione del liquido pleurico: in caso di colture positive va modificata, ristretta o ampliata a seconda degli agenti eziologici isolati; in caso di colture negative di procede con il trattamento empirico monitorando lo stato clinico del paziente (27).

In caso di infezione comunitaria (versamento parapneumonico causato da CAP), è importante garantire una copertura verso i patogeni gram positivi (streptococchi e *S. Aureus*), tipicamente viene utilizzato un beta lattamico associato ad un inibitore di beta-lattamasi oppure una cefalosporina di terza generazione associata a un principio attivo contro gli anaerobi. Un esempio di copertura completa è rappresentato dall’associazione dei principi attivi cefuroxime e metronidazolo; alternative sono ampicillina/sulbactam o amoxicillina/clavulanato (27).

In caso di infezione nosocomiale, occorre prendere in considerazione la presenza di batteri multi-resistenti come MRSA ed Enterobacterales resistenti, a cui va eventualmente associata una copertura contro *Pseudomonas* ed anaerobi; perciò, è indicata l’associazione tra una cefalosporina di terza generazione o un carbapenemico (come il meropenem) e la vancomicina oppure linezolid, specifico per MRSA. Se si sospetta o si diagnostica una infezione da *Pseudomonas* è indicata l’associazione piperacillina/tazobactam e vancomicina (27).

La durata della terapia varia dalle 2 alle 6 settimane, guidata dalla risposta clinica. Le linee guida BTS indicano il passaggio da una terapia endovenosa ad orale in seguito ad un miglioramento clinico del paziente, inteso come una riduzione della piressia, dei marker infiammatori o un miglioramento all’imaging (27).

1.6.3 DRENAGGIO PLEURICO

Il drenaggio pleurico è centrale nella gestione delle pleuriti infettive come “source control”. L’obiettivo terapeutico è quello di rimuovere il pus o il liquido infetto, ridurre la carica batterica e consentire la riespansione polmonare (2).

Secondo le linee guida della BTS, in caso di presenza di pus franco alla toracentesi è indicato il posizionamento di drenaggio pleurico immediato. In caso di versamento non

purulento, la decisione è guidata da altri fattori rilevabili all'analisi del liquido dopo la toracentesi, in particolare dai livelli di pH (27):

- Se il pH è inferiore a 7,2, è presente alto rischio di versamento complicato o empiema, dunque, è indicato il posizionamento di drenaggio immediato;
- Per valori di pH compresi tra 7,2 e 7,4 il rischio di versamento complicato è intermedio; dunque, la decisione va valutata considerando anche i valori di LDH. Se questi superano 900 UI/L, soprattutto in presenza di altri fattori come febbre persistente, presenza di un versamento di grande volume, glucosio pleurico basso, presenza di segni all'imaging quali setti all'ECO o enhancement pleurico alla TC, viene indicato il posizionamento del drenaggio;
- Se il pH è maggiore di 7,4 il rischio di versamento complicato è basso e non c'è indicazione ad eseguire un drenaggio immediato.

Il posizionamento di drenaggio pleurico inoltre è indicato in seconda linea in caso di fallimento della terapia antibiotica (27).

L'importanza nel decidere quando effettuare un drenaggio immediato risiede nel fatto che il rendimento terapeutico dello stesso dipende non solo dalla precocità di inserimento, ma anche dalle caratteristiche morfologiche del versamento stesso. Dalla letteratura si è visto che l'efficacia nel versamento parapneumonico pluriconcamerato è scarsa, dunque il posizionamento del drenaggio con aspirazione del pus e il lavaggio del cavo pleurico con soluzione fisiologica sterile devono essere sempre eseguiti prima che si instauri lo stadio organizzativo del versamento (26).

Per quanto riguarda la tecnica di esecuzione, le linee guida BTS raccomandano come strategia iniziale l'utilizzo di un tubo di piccolo calibro, di dimensioni di 10-14 F, per garantire il massimo drenaggio con il minimo discomfort del paziente. Questo drenaggio di piccole dimensioni viene solitamente inserito con la tecnica di Seldinger, meno invasiva della tecnica chirurgica necessaria per inserire tubi di più grosso calibro, inseriti tramite dissezione della parete toracica per via smussa. Sempre da linee guida, l'inserimento deve essere eseguito sotto guida radiologica, ecografica o TC, per ridurre malposizionamenti e migliorare la probabilità di drenare la tasca corretta, soprattutto in caso di versamento loculato. Una volta inserito il drenaggio, occorre verificarne il posizionamento mediante RX torace o ECO bedside (27) (57). In caso di inefficacia del

drenaggio, la gestione può prevedere l'irrigazione pleurica con soluzione salina sterile (2). Il tubo di drenaggio viene rimosso dopo la risoluzione del versamento, confermato all'imaging, e dopo il miglioramento del quadro clinico, con abbassamento della febbre e dei marker infiammatori (27).

Cause comuni di fallimento sono il malposizionamento del tubo, l'ostruzione dello stesso causata da coaguli di sangue, fibrina o detriti vischiosi ("clogging") e, in caso di versamento multiloculato, il drenaggio di una sola loculazione (2). L'incidenza delle complicanze, grazie all'uso routinario dell'ECO come guida, è bassa; nonostante ciò, si potrebbero verificare emorragie, dolore e infezioni (27).



Figura 13 RX del torace standard in proiezione anteroposteriore per controllo del corretto posizionamento del drenaggio toracico in emitorace sinistro (64).

1.6.4 TERAPIA ENZIMATICA INTRAPLEURICA

La terapia enzimatica intrapleurica consiste nell'instillazione di fibrinolitici e/o DNasi direttamente all'interno del cavo pleurico tramite il tubo di drenaggio toracico. L'obiettivo del trattamento è la degradazione da parte degli enzimi litici della fibrina depositata nello spazio pleurico in caso di versamenti complicati, con formazione di setti, loculazioni e adesioni.

Entrando nel dettaglio delle singole molecole, tra i fibrinolitici quello ad oggi utilizzato è l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rtPA), o alteplase, il quale agisce determinando la lisi dei setti fibrinosi (in passato si usavano streptochinasi e urochinasi, oggi abbandonate). Tra le DNasi, il più usato è il dornase alfa, che agisce andando a depolimerizzare il DNA e a ridurre la viscosità del pus o essudato, facilitandone il deflusso. Questo avviene perché la presenza di DNA extracellulare aumenta la viscosità e la formazione di liquido, assieme alla fibrina e alle componenti batteriche. Entrambi questi approcci mirano a "convertire" una raccolta settata e non drenante in una raccolta drenabile, riducendo l'incidenza di sepsi pleurica e la necessità di chirurgia (13) (65).

Questo trattamento trova indicazione soprattutto come terapia di seconda linea dopo la terapia antibiotica e il drenaggio pleurico, qualora quest'ultimo non sia efficace a causa della presenza di formazioni fibrose o persista un quadro clinico di infezione sistemica nonostante drenaggio pleurico correttamente posizionato e terapia antibiotica adeguata. Le linee guida europee ERS/ESTS e le linee guida della BTS sottolineano l'importanza di considerare precocemente la terapia enzimatica intrapleurica se il drenaggio si arresta e persiste una raccolta all'imaging, eventualmente affiancando un consulto chirurgico (2) (27).

Per quanto riguarda l'esecuzione del trattamento, occorre citare gli studi MIST-1 e MIST-2, i quali sono stati fondamentali nel passare alle molecole oggi utilizzate e nell'evidenziare l'efficacia del loro uso combinato. Lo studio MIST-1 (Multicenter Intrapleural Sepsis Trial 1) è uno studio multicentrico condotto in UK in doppio cieco in due gruppi di pazienti con infezione pleurica trattata con antibiotici e drenaggio; al gruppo dei casi è stata somministrata la streptochinasi e a quello dei controlli un placebo. Lo studio ha dimostrato che l'uso di streptochinasi intrapleurica non migliora la mortalità, non riduce la necessità di intervento chirurgico e non migliora la funzionalità respiratoria rispetto al placebo nei pazienti con versamento pleurico infetto, ponendo fine così all'uso routinario della streptochinasi nell'infezione pleurica. Lo studio MIST 2, condotto sempre in doppio cieco, ha successivamente approfondito l'uso combinato di altri agenti (rtPA e DNasi), evidenziandone l'effetto sinergico e la loro non efficacia quando usati separatamente. Questo studio ha così fissato lo schema di riferimento di somministrazione (10 mg rtPA due volte al giorno + 5 mg di DNasi due volte al giorno, per tre giorni), adottato poi dalle linee guida ERS/ESTS E BTS (2) (27) (66) (67).

La tecnica di somministrazione consiste nell'instillazione via drenaggio toracico seguita da un clampaggio temporaneo dello stesso (per evitare la fuoriuscita dei farmaci) e poi riapertura del drenaggio a caduta o aspirazione. È fondamentale rivalutare periodicamente il quadro clinico, il drenaggio e l'imaging per decidere se passare alla chirurgia, senza ritardare l'opzione chirurgica nei pazienti non-responder; da qui l'importanza sottolineata dalle linee guida ERS/ESTS di avviare un consulto chirurgico nel momento in cui si inizia la terapia enzimatica intrapleurica (2) (27).

Le controindicazioni alla terapia enzimatica intrapleurica sono legate principalmente al rischio emorragico; dunque, in caso di terapia anticoagulante in atto non sospendibile o in caso di sanguinamento attivo o diatesi emorragica o trombocitopenia marcata occorre valutare attentamente i rischi e i benefici della terapia (27).

1.6.5 TORACOSCOPIA MEDICA

La toracosopia medica (TM) è un importante strumento terapeutico, oltre che diagnostico. Il suo ruolo è quello di garantire un controllo meccanico dell'infezione in fase fibrinopurulenta (27).

Ad oggi la toracosopia medica si considera una opzione terapeutica in casi selezionati, secondaria rispetto allo standard terapeutico di drenaggio e terapia antibiotica. Le linee guida BTS sottolineano la mancanza di evidenze per proporre la toracosopia medica come trattamento iniziale rispetto al drenaggio "medico" con tubo toracico. I pazienti che possono beneficiare di questa tecnica sono i pazienti con versamento pleurico complicato in stadio fibrinopurulento o con empiema in cui si vuole procedere con una strategia meno invasiva della VATS. Il vantaggio offerto dalla TM consiste infatti nell'esecuzione di debridement e deloculazione dello spazio pleurico e sbrigliamento meccanico delle sepimentazioni con una minore invasività rispetto alla chirurgia, con la possibilità di mantenere il paziente in respiro spontaneo in anestesia locale e sedazione superficiale e mediante un singolo accesso toracico, di solito al V spazio intercostale sulla linea ascellare media, come precedentemente dettagliato. Il fine è quello di eliminare le loculazioni creando un unico spazio comunicante e facilitando il drenaggio dell'essudato purulento. Le manovre possibili sono principalmente l'aspirazione diretta di pus o eventuali coaguli, la rottura di setti (adesiolisi) seguita da toilette pleurica ed eventuale

instillazione intrapleurica di rtPA e DNasi e il posizionamento del tubo di drenaggio in visione diretta (27) (68).

Uno studio multicentrico italiano retrospettivo (studio IMPLÉ) su 509 pazienti con infezione pleurica in stadio 2–3 (fibrinopurulento-organizzativo) ha trovato che, rispetto a toracentesi o drenaggio con tubo, la toracosopia medica come primo intervento era associata ad un minore ricorso a chirurgia di salvataggio ed a più breve durata di ospedalizzazione. Lo studio evidenzia l'importanza di un intervento precoce e personalizzato nel trattamento dell'infezione pleurica, ponendo le basi per la valutazione della toracosopia medica come modalità terapeutica primaria (68).

Controindicazione assoluta alla TM è la presenza di una eccessiva fibro-organizzazione dell'essudato, che causa una completa obliterazione della cavità pleurica; in questo caso è necessario un approccio chirurgico con decorticazione. Marchetti et al. Hanno evidenziato che le aderenze pleuriche sono la controindicazione più importante; l'ecografia può aiutare a identificarle e a selezionare il punto di ingresso, ma se diffuse è necessario un approccio alternativo. Controindicazioni relative sono la presenza in anamnesi di diatesi emorragica, ipossiemia e scompenso cardiaco grave (69).

Le complicanze relative all'intervento sono rare, tra le maggiori si annoverano pneumotorace iatrogeno, emorragia con conseguente emotorace ed edema polmonare da riespansione; tra le minori rientrano nevralgia intercostale post procedurale ed enfisema sottocutaneo, in aggiunta ai rischi legati all'anestesia quando eseguita in anestesia generale (62) (70).

1.6.6 CHIRURGIA

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, due sono gli approcci possibili: la chirurgia toracica video-assistita (VATS, Video-Assisted Thoracic Surgery), tecnica mininvasiva, e la toracotomia open. Come già accennato in precedenza, entrambe le tecniche vengono eseguite in anestesia generale dai chirurghi toracici. La caratteristica distintiva dell'approccio chirurgico è la possibilità di eseguire la manovra di decorticazione (27).

La chirurgia è indicata in seguito al fallimento del trattamento medico standard (terapia antibiotica e posizionamento del tubo di drenaggio), definito come sepsi persistente o presenza di raccolta residua loculata all'imaging o mancata riespansione polmonare

nonostante drenaggio adeguato. Una ulteriore indicazione è la presenza di empiema organizzato con “trapped lung” (polmone incarcerato), situazione che richiede decorticazione (2) (27).

Sia tramite VATS che tramite toracotomia open è possibile eseguire la decorticazione della cavità pleurica. La decorticazione consiste nella rimozione del rivestimento di fibrina, coaguli e detriti adesi alle pleure parietale e viscerale, con l’obiettivo di ottenere la clearance completa del materiale infetto. Conclusa l’operazione, si opera la toilette pleurica e si riespande il polmone con manovre di reclutamento. Questa situazione si può riscontrare allo stadio organizzativo della patologia; ma la chirurgia può essere indicata anche in caso di uno stadio fibrinopurulento caratterizzato dalla presenza di setti e loculazioni che non permettono un adeguato drenaggio del versamento: in questo caso si procede con adesiolisi chirurgica per rendere la cavità drenabile (27).

Nonostante le linee guida BTS non raccomandino la chirurgia come prima scelta iniziale, dal momento che l’indicazione più forte è il fallimento della terapia conservativa, l’evidenza osservazionale suggerisce peggiori esiti quando il paziente viene inviato tardivamente. Le linee guida ERS/ESTS enfatizzano comunque il consulto chirurgico precoce, parallelamente alla terapia enzimatica intrapleurica. Mancano ancora evidenze forti per proporre il trattamento chirurgico come trattamento di prima istanza (2) (27).

In caso di ricorso alla chirurgia è preferibile l’accesso VATS alla toracotomia in virtù dell’efficacia comparabile alla tecnica open e dei numerosi vantaggi associati, quali: minori tempi operatori; riduzione dei costi associati; minor invasività, che si associa a minor dolore postoperatorio e durata della degenza; e riduzione della mortalità. Tuttavia, la chirurgia tradizionale trova ancora spazio qualora insorgano complicanze durante la VATS, come: un danno non controllabile che necessiti di una decorticazione estesa, un’emorragia, qualora la tecnica mininvasiva fallisca nell’obiettivo, oppure se il paziente non tolleri la ventilazione di un solo polmone (27).

Le complicanze post-operatorie più comuni dopo VATS comprendono persistenza o recidiva di infezione, sanguinamenti, perdita aerea prolungata con eventuale formazione di fistola bronco-pleurica, complicanze polmonari quali atelettasia, polmoniti e insufficienza respiratoria e infine dolore toracico post-operatorio. In caso di toracotomia, a queste complicanze si aggiungono sanguinamenti importanti in caso di decorticazione

estesa con la formazione di emotorace massivo, dolore toracico post-operatorio cronico e complicanze cardiache, soprattutto aritmie e instabilità emodinamica (27) (71).

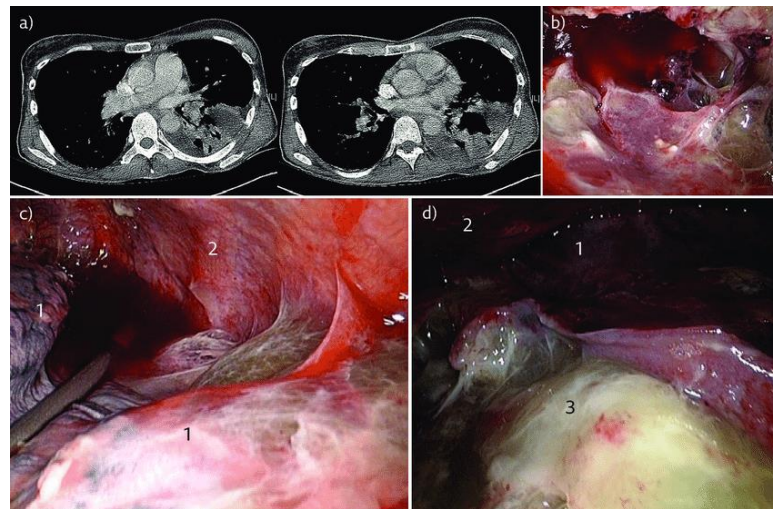


Figura 14 Decorticazione in VATS in caso di infezione pleurica in stadio fibrinopurulento. a) TC torace preoperatoria; b-d) vedute operatorie con multiple loculazioni intrapleuriche. 1: polmone; 2: parete toracica; 3: raccolta fibrinosa sottopolmonare (72).

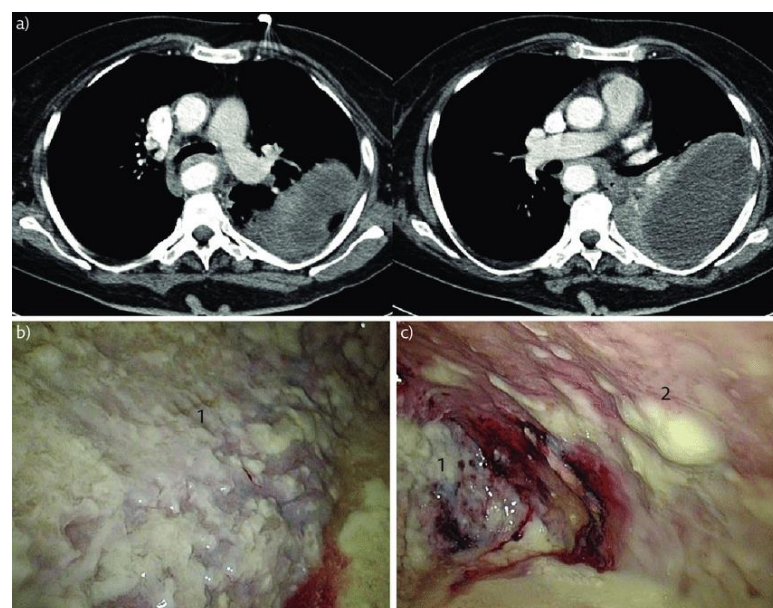


Figura 15 Decorticazione VATS in caso di empiema. a) TC torace preoperatoria; b e c) vedute operatorie con spesso strato di fibrina sulla pleura parietale (cotenna fibrosa) sovrastante il polmone. 1: polmone; 2: parete toracica (73).

1.7 PROGNOSE

La patologia infettiva pleurica, nonostante i progressi terapeutici, ha una prognosi gravata da mortalità non trascurabile, degenze prolungate e frequente fallimento del solo trattamento medico. Le linee guida della BTS raccomandano di considerare il punteggio RAPID per stratificare il rischio nei pazienti adulti con pleurite infettiva (27).

Il RAPID score viene calcolato nel paziente al momento del ricovero, valutando cinque parametri: età, albumina, urea, infezione acquisita in comunità o a livello ospedaliero e natura del versamento pleurico, se purulento o meno (27). Questo permette di definire in maniera oggettiva e rapida la prognosi del paziente come mortalità a tre mesi, secondo lo studio PILOT. Sulla base del punteggio ottenuto, i pazienti con infezione pleurica possono essere stratificati in tre gruppi di rischio (74):

- Basso tra 0-2: mortalità a 3 mesi del 2,3%;
- Medio tra 3-4: mortalità a 3 mesi del 9,2%;
- Alto tra 5-7: mortalità a 3 mesi del 29,3%.

| Parameter | Measure | Score |
|----------------------------|---------|-------------|
| Renal | | |
| Urea, mM | < 5 | 0 |
| | 5-8 | 1 |
| | > 8 | 2 |
| Age, y | < 50 | 0 |
| | 50-70 | 1 |
| | > 70 | 2 |
| Purulence of pleural fluid | | |
| Purulent | ... | 0 |
| Nonpurulent | ... | 1 |
| Infection source | | |
| Community acquired | ... | 0 |
| Hospital acquired | ... | 1 |
| Dietary factors | | |
| Albumin, g/L | ≥ 27 | 0 |
| | < 27 | 1 |
| Risk categories | | |
| Score 0-2 | ... | Low risk |
| Score 3-4 | ... | Medium risk |
| Score 5-7 | ... | High risk |

Each patient can obtain a score from 0 to 7. RAPID = renal, age, purulence, infection source, and dietary factors.

Figura 16 Tabella di calcolo dello score RAPID (75).

Un risultato peggiore si associa dunque a livelli di urea elevati, ad età avanzata, alla presenza di essudato non purulento, alla polmonite nosocomiale e a bassi livelli di albumina.

CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio è un progetto multicentrico internazionale di prevalenza puntuale noto come INTERMITTENT study (international multicenter study of pleural infection), cui prendono parte diversi centri distribuiti in tutto il mondo.

L'obiettivo principale di questo studio è identificare e descrivere le variazioni internazionali nella prevalenza e nell'eziologia dell'infezione pleurica. Gli obiettivi specifici posti sono i seguenti:

1. Determinare la prevalenza puntuale dell'infezione pleurica in una coorte internazionale e descrivere le variazioni di prevalenza in base alla localizzazione geografica e alla stagionalità.
2. Identificare i microrganismi responsabili dell'infezione pleurica in una coorte internazionale e descrivere le variazioni microbiologiche in base alla localizzazione geografica e alla stagionalità.
3. Descrivere le caratteristiche demografiche, la presentazione clinica, le comorbidità e le caratteristiche del versamento pleurico nei pazienti con infezione pleurica in una coorte internazionale, e descrivere le variazioni in base alla localizzazione geografica e alla stagionalità.
4. Descrivere le strategie di gestione dell'infezione pleurica in una coorte internazionale eterogenea, stratificate per tipo di infezione pleurica e localizzazione geografica.
5. Valutare l'associazione tra le strategie di gestione e gli outcomes clinici, ove possibile entro il periodo temporale del progetto.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio clinico osservazionale prospettico e multicentrico di prevalenza (“point prevalence”), coordinato attraverso l’attuale rete IMPACT CRC.

Non è prevista la somministrazione di farmaci sperimentali né l’esecuzione di esami diversi da quelli abitualmente effettuati su casi clinici affini e non interferisce sulla condotta clinica routinaria di ciascun centro.

Tutti i centri e i clinici partecipanti sono conformi alle normative e linee guida internazionali e locali applicabili alla ricerca che coinvolge soggetti umani, nonché ai principi della International Conference on Harmonisation (ICH)/Good Clinical Practice (GCP).

Lo studio ha una durata stimata di due anni, nei quali vengono svolti la configurazione dello studio, la raccolta dati e l’analisi statistica dei risultati.

3.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI

Nell'arco di un anno sono previsti due periodi di 4 settimane di raccolta dati, uno in inverno e uno in estate, con l'obiettivo di coprire ogni stagione in entrambi gli emisferi. Durante tali periodi, i clinici partecipanti raccolgono dati su tutti i pazienti con infezione pleurica osservati presso il proprio centro. Questi dati vengono caricati in un database REDCap centralizzato e analizzati per gli outcomes definiti.

Viene incluso nello studio qualsiasi paziente sottoposto a una procedura pleurica per sospetta infezione pleurica, con esecuzione di coltura e analisi chimica del liquido pleurico, nelle precedenti 4 settimane.

Nel dettaglio, l'infezione pleurica sospetta viene identificata sulla base di sintomi e segni suggestivi di un processo infettivo, inclusi, ma non limitati, a uno o più tra malessere generale, febbre, dolore toracico, tosse, aumento della conta leucocitaria, aumento della proteina C-reattiva (PCR) o di altri marker infiammatori/infettivi nel sangue; e sulla base di evidenza radiografica o ecografica di versamento pleurico.

Vengono inclusi nello studio i pazienti con età maggiore di 18 anni, con comorbidità note che possano anch'esse causare un versamento pleurico, come le neoplasie, pazienti con sospetta tubercolosi (TB), pazienti HIV-positivi e pazienti sia ricoverati sia ambulatoriali, compresi quelli ricoverati in unità di terapia subintensiva o terapia intensiva.

Sono invece esclusi pazienti di età inferiore a 18 anni e pazienti con sospetta infezione pleurica conseguente a recente trauma toracico o intervento chirurgico toracico.

3.3 PROCEDURE

Nei periodi indicati, a partire da febbraio 2026, vengono raccolti, per ciascun paziente arruolato, i seguenti dati:

- Dati demografici di base quali età, sesso, localizzazione geografica, status di inpatient/outpatient (specificando il reparto di degenza in caso di paziente inpatient);
- Comorbidità e storia medica del paziente; nel dettaglio le comorbidità su cui ci si concentra sono quelle notoriamente associate a infezione pleurica quali diabete mellito, infezione da HIV, BPCO, cancro, ipertensione sistemica, ictus, cardiopatia ischemica, malattia renale cronica e polmonite tubercolare attiva; per quanto riguarda invece la storia medica si annotano precedenti operazioni di chirurgia toracica e traumi;

Dopo un mese dall'arruolamento, una volta diventati disponibili o retrospettivamente si acquisiscono ulteriori dati:

- Dettagli sulle procedure pleuriche effettuate (data, tipologia, indicazioni, complicanze, ECO guidate o alla cieca, aspetto ECOgrafico);
- Risultati dell'analisi del liquido pleurico (colturale, microscopia, aspetto, pH, analisi biochimica, conta cellulare, colturale per micobatteri);
- Risultati delle analisi del sangue (albumina, urea, conta leucocitaria, piastrine, PCR e PCT);
- Altri risultati colturali relativi allo stesso episodio infettivo che ha determinato la positività della coltura del liquido pleurico (biopsia pleurica, sputum, aspirato tracheobronchiale, lavaggio bronchiale, emocoltura);
- Coinfezioni note durante l'episodio di infezione pleurica o nelle due settimane precedenti;
- Esami radiologici entro 1 settimana dall'aspirazione pleurica (reperti RX o TC)
- Trattamento dell'infezione pleurica (terapia antibiotica specificando la molecola, il regime di terapia e la data di inizio; drenaggio pleurico specificando il calibro e la tipologia del tubo; chirurgia specificando tipo e data dell'intervento; terapia enzimatica intrapleurica specificando le molecole utilizzate, il regime di terapia e

la data di inizio; toracosopia medica specificando indicazioni e data dell'intervento);

- Punteggio ottenuto al RAPID score;
- Esiti a 30 giorni, intesi come durata del ricovero, mortalità e indicazione alla chirurgia.

3.4 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica dei dati raccolti nell'ambito dello studio internazionale INTERMITTENT è strutturata per rispondere progressivamente ai cinque obiettivi clinici della ricerca citati in precedenza, integrando approcci di statistica descrittiva e inferenziale.

In una prima fase descrittiva, le caratteristiche demografiche e cliniche della coorte, l'impatto epidemiologico della malattia (burden), le strategie di gestione terapeutica e gli outcomes clinici primari vengono sintetizzati per l'intera popolazione e stratificati in base alla localizzazione geografica e alla stagionalità. Le variabili continue sono espresse tramite indici di tendenza centrale e dispersione, mentre quelle categoriali sono riportate come frequenze assolute e percentuali.

La valutazione delle variazioni geografiche e stagionali dell'impatto di malattia, così come l'associazione tra le diverse tipologie di esposizione (procedure terapeutiche o nazionalità) e gli esiti clinici categoriali (mortalità a 12 settimane e ri-ospedalizzazione), viene effettuata mediante l'applicazione del test del Chi-quadrato di Pearson o del test esatto di Fisher, laddove le numerosità campionarie ridotte lo rendano necessario.

Per l'analisi degli outcomes tempo-dipendenti, in particolare il tempo alla dimissione e al recupero clinico, viene impiegata l'analisi di sopravvivenza. Le curve di probabilità sono stimate tramite il metodo di Kaplan-Meier e confrontate tra i diversi bracci di gestione clinica attraverso il test del log-rank.

Infine, l'impatto indipendente dei fattori predittivi e delle scelte terapeutiche sugli esiti viene esplorato mediante modelli multivariabili, al fine di controllare il potenziale effetto di confondimento delle caratteristiche basali del paziente (età, comorbidità) e del liquido pleurico. Nello specifico, è utilizzato un modello di regressione logistica multivariabile per gli outcome dicotomici (mortalità, necessità di chirurgia di salvataggio e riammissione) e un modello di regressione a rischi proporzionali di Cox per stimare gli Hazard Ratio relativi ai tempi di recupero e alla sopravvivenza globale.

I calcoli statistici sono eseguiti impostando la soglia di significatività per tutti i test a un valore di $p < 0.05$.

CAPITOLO 4: RISULTATI

I risultati riguardano i dati raccolti nel periodo di 4 settimane nel mese di febbraio 2026 e inseriti gradualmente nel database REDCap, aggiornati al 17 maggio 2026.

4.1 IMPATTO DELLA MALATTIA E CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Inizialmente valutati per sospetta infezione pleurica, 17 soggetti sono stati esclusi in quanto non rispondenti ai criteri di eleggibilità, determinando una numerosità campionaria finale pari a 158 pazienti. Dal punto di vista della distribuzione geografica, la coorte mostra una netta prevalenza di centri di reclutamento europei, a fronte di una minore rappresentazione dei continenti asiatico e africano e dell'assenza di casistiche provenienti dalle Americhe. Sotto il profilo del setting assistenziale, la maggior parte dei pazienti è stata arruolata presso le unità operative di Pneumologia e Medicina Interna. Infine, per quanto riguarda il quadro eziopatogenetico, la quasi totalità degli eventi infettivi ha avuto origine da una polmonite acquisita in comunità (CAP). Le caratteristiche basali del campione analizzato sono riassunte nella tabella 1.

Tabella 1. Tabella descrittiva delle caratteristiche demografiche del campione analizzato.

| | |
|---|---|
| Numerosità del campione | |
| <i>Totale</i> | 175 |
| <i>Non eleggibili</i> | 17 |
| <i>Numerosità campionaria finale</i> | 158 |
| Nazionalità, n (%) | 158 (numerosità campionaria eleggibile) |
| <i>Italia</i> | 10 (6,3%) |
| <i>Spagna</i> | 20 (12,6%) |
| <i>Egitto</i> | 9 (5,7%) |
| <i>Regno Unito</i> | 48 (30,4%) |

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Portogallo | 12 (7,6%) |
| Turchia | 4 (2,5%) |
| Polonia | 4 (2,5%) |
| Grecia | 1 (0,6%) |
| Danimarca | 19 (12%) |
| Irlanda | 4 (2,5%) |
| Hong Kong | 15 (9,5%) |
| India | 11 (6,9%) |
| Sud Africa | 1 (0,6%) |
| Sesso, n (%) | 158 |
| Maschi | 95 (60,1%) |
| Femmine | 50 (31,6%) |
| Dati mancanti | 13 (8,2%) (1 Italia, 12 Regno Unito) |
| Età, mediana (IQR) | 69 (55-78) |
| BMI, mediana (IQR) | 24,25 (21,6-27,22) |
| Status dei pazienti, n (%) | 158 |
| Inpatient | 137 (86,7%) |
| Medicina interna | 55 (34,8%) |
| Pneumologia | 86 (54,4) |
| Chirurgia toracica | 7 (4,4%) |
| Terapia intensiva | 10 (6,3%) |
| Altro | 1 (0,6%) |
| Outpatient | 7 (4,4%) |
| Dati mancanti | 14 (7,6%) |
| Sorgente di infezione, n (%) | 158 |
| CAP | 111 (70,2%) |

| | |
|---|----------------|
| HAP | 5 (3,2%) |
| Dentale | 1 (0,6%) |
| Sconosciuta | 18 (11,4%) |
| Altro | 9 (5,7%) |
| Dati mancanti | 14 (8,9%) |
| Comorbidità, n (%) | 158 |
| HIV | 2/138 (1,3%) |
| BPCO | 15/148 (9,5%) |
| Diabete mellito | 39/148 (24,7%) |
| Cancro attivo | 15/149 (9,5%) |
| Ipertensione arteriosa sistemica | 65/148 (41,1%) |
| Scompenso cardiaco | 14/149 (8,9%) |
| Cardiopatìa ischemica | 14/149 (8,9%) |
| Ictus | 12/148 (7,6%) |
| Epatopatia cronica | 5/148 (3,2%) |
| Malattia renale cronica | 21/149 (13,3%) |
| Fattori predisponenti, n (%) | 158 |
| Terapia oncologica in atto | 10/149 (6,3%) |
| Abuso alcolico | 10/147 (6,3%) |
| Terapia immunosoppressiva in atto | 16/148 (10,1%) |
| Uso di sostanze illecite | 7/147 (4,4%) |
| Malattia tubercolare attiva | 2/149 (1,3%) |
| Catetere pleurico permanente | 1/146 (0,6%) |
| Recente biopsia pleurica omolaterale | 3/117 (1,9%) |
| Precedente chirurgia toracica o trauma | 2/137 (1,3%) |

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| <i>Recente infezione da SARS-CoV2</i> | 1/149 (0,6%) |
| <i>Recente influenza</i> | 6/149 (3,8%) |

Il campione è costituito prevalentemente da pazienti di sesso maschile (95 pazienti, il 60,1% del campione) e la fascia d'età maggiormente colpita è quella maggiore di 65 anni. In Italia le donne rappresentano la maggior parte dei pazienti analizzati (66,7%), mentre in Turchia e Sud Africa il campione è esclusivamente femminile (tabella 2; tabella 3).

Tabella 2. Sesso del campione stratificato per nazionalità.

| Nazionalità | Maschi | Femmine | Totale | p value |
|----------------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Italia, n (%) (n=9) | 3 (33,3%) | 6 (66,7%) | 9 | |
| Spagna, n (%) (n=20) | 15 (75%) | 5 (25%) | 20 | |
| Egitto, n (%) (n=9) | 8 (88,9%) | 1 (11,1%) | 9 | |
| Regno Unito, n (%) (n=36) | 21 (58,3%) | 15 (41,7%) | 36 | |
| Portogallo, n (%) (n=12) | 11 (91,7%) | 1 (8,3%) | 12 | |
| Turchia, n (%) (n=4) | 0 (0,0%) | 4 (100%) | 4 | |
| Polonia, n (%) (n=4) | 3 (75%) | 1 (25%) | 4 | |
| Grecia, n (%) (n=1) | 1 (100%) | 0 (0,0%) | 1 | |
| Danimarca, n (%) (n=19) | 11 (57,9%) | 8 (42,1%) | 19 | |
| Irlanda, n (%) (n=4) | 3 (75%) | 1 (25%) | 4 | |
| Hong Kong, n (%) (n=15) | 13 (86,7%) | 2 (13,3%) | 15 | |
| India, n (%) (n=11) | 6 (54,5%) | 5 (45,5%) | 11 | |
| Sud Africa, n (%) (n=1) | 0 (0,0%) | 1 (100%) | 1 | |
| <i>Totale</i> | | | | <0,001* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

Tabella 3. Numero di casi per nazione stratificati in base ai range di età.

| Nazionalità | Età 18-40 | Età 41-65 | Età>65 | p value |
|----------------------------------|-----------|------------|------------|---------|
| Italia, n (%) (n=9) | 1 (11,1%) | 4 (44,4%) | 4 (44,4%) | |
| Spagna, n (%) (n=20) | 1 (5%) | 7 (35%) | 12 (60%) | |
| Egitto, n (%) (n=9) | 2 (22,2%) | 6 (66,7%) | 1 (11,1%) | |
| Regno Unito, n (%) (n=36) | 1 (2,8%) | 11 (30,5%) | 24 (66,7%) | |
| Portogallo, n (%) (n=12) | 2 (16,7%) | 1 (8,3%) | 9 (75%) | |
| Turchia, n (%) (n=4) | 0 (0,0%) | 2 (50%) | 2 (50%) | |
| Polonia, n (%) (n=4) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 4 (100%) | |
| Grecia, n (%) (n=1) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (100%) | |
| Danimarca, n (%) (n=19) | 1 (5,3%) | 6 (31,6%) | 12 (63,2%) | |
| Irlanda, n (%) (n=4) | 1 (25%) | 1 (25%) | 2 (50%) | |
| Hong Kong, n (%) (n=15) | 0 (0,0%) | 4 (26,7%) | 11 (73,3%) | |
| India, n (%) (n=11) | 4 (36,4%) | 4 (36,4%) | 3 (27,2%) | |
| Sud Africa, n (%) (n=1) | 0 (0,0%) | 1 (100%) | 0 (0,0%) | |
| <i>Totale</i> | | | | 0,048* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

Tra le comorbidità analizzate l'ipertensione arteriosa sistemica è risultata quella più rappresentata (41,1% dei pazienti ne sono affetti), seguita dal diabete mellito (24,7%); mentre per quanto riguarda i fattori predisponenti i più frequentemente riscontrati sono la presenza di terapie immunosoppressive (10,1%) e oncologica (6,3%) in atto e l'abuso alcolico (6,3%) (tabella 4; tabella 5).

Tabella 4. Comorbidità stratificate per macroaree geografiche.

| Comorbidità | Europa meridionale e centrale (n= 46) (Italia, Spagna, Portogallo, Polonia, Grecia) | Europa settentrionale (n = 61) (Regno Unito, Danimarca, Irlanda) | Asia centrale e orientale (n = 30) (Turchia, HongKong, India) | Africa (n =10) (Egitto, Sud Africa) | p value |
|----------------------------------|---|--|---|---|----------------|
| HIV | 1 (2,2%) | 3 (4,9%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| BPCO | 11 (23,9%) | 16 (26,2%) | 3 (10,0%) | 1 (10,0%) | |
| Diabete mellito | 8 (17,4%) | 14 (23,0%) | 6 (20,0%) | 1 (10,0%) | |
| Cancro attivo | 6 (13,0%) | 9 (14,8%) | 2 (6,7%) | 0 (0,0%) | |
| Ipertensione arteriosa sistemica | 21 (45,7%) | 29 (47,5%) | 10 (33,3%) | 2 (20,0%) | |
| Scompenso cardiaco | 4 (8,7%) | 7 (11,5%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| Cardiopatía ischemica | 4 (8,7%) | 8 (13,1%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| Ictus | 1 (2,2%) | 4 (6,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Epatopatia cronica | 2 (4,3%) | 2 (3,3%) | 2 (6,7%) | 2 (20,0%) | |
| Malattia renale cronica | 4 (8,7%) | 6 (9,8%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| <i>Totale</i> | | | | | 0,987* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

Tabella 5. Fattori predisponenti stratificati per macroaree geografiche

| Fattori predisponenti | Europa meridionale e centrale (n= 46) (Italia, Spagna, Portogallo, Polonia, Grecia) | Europa settentrionale (n= 61) (Regno Unito, Danimarca, Irlanda) | Asia centrale e orientale (n= 30) (Turchia, Hong Kong, India) | Africa (n=10) (Egitto, Sud Africa) | p value |
|---|---|---|---|--|----------------|
| Terapia oncologica in atto, n (%) | 5 (10,9%) | 8 (13,1%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| Abuso alcolico, n (%) | 6 (13,0%) | 10 (16,4%) | 2 (6,7%) | 1 (10,0%) | |
| Terapia immunosoppressiva in atto, n (%) | 4 (8,7%) | 7 (11,5%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| Uso di sostanze illecite, n (%) | 1 (2,2%) | 3 (4,9%) | 2 (6,7%) | 0 (0,0%) | |
| Malattia tubercolare attiva, n (%) | 0 (0,0%) | 1 (1,6%) | 2 (6,7%) | 1 (10,0%) | |
| Catetere pleurico permanente, n (%) | 2 (4,3%) | 4 (6,6%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| Recente biopsia pleurica omolaterale, n (%) | 1 (2,2%) | 2 (3,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Precedente chirurgia toracica o trauma, n (%) | 5 (10,9%) | 9 (14,8%) | 2 (6,7%) | 0 (0,0%) | |
| Recente infezione da SARS-CoV-2, n (%) | 3 (6,5%) | 5 (8,2%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| Recente influenza, n (%) | 2 (4,3%) | 4 (6,6%) | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | |
| <i>Totale</i> | | | | | 0,962* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

4.2 MICRORGANISMI RESPONSABILI

L'isolamento microbiologico dei microrganismi responsabili del quadro infettivo è stato condotto tramite analisi colturali del liquido pleurico prelevato via toracentesi, prevedendo analisi multiple per singolo paziente dove clinicamente indicato. Complessivamente, il 27,3% delle indagini colturali eseguite sono risultate positive. I risultati degli esami colturali sono riassunti nella tabella 6.

Tabella 6. Tabella descrittiva dei risultati degli esami colturali.

| | |
|--|------------------------------------|
| Esame colturale liquido pleurico, n (%) | 165/137 (analisi colturali svolte) |
| Positive | 45 (27,3%) |
| <i>Streptococchi</i> | 22 (13,3%) |
| <i>S. intermedius</i> | 6 |
| <i>S. anginosus</i> | 5 |
| <i>S. constellatus</i> | 2 |
| <i>S. pyogenes</i> | 2 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1 |
| <i>Altri</i> | 6 |
| <i>Stafilococchi</i> | 5 (3%) |
| <i>S. aureus</i> | 3 |
| <i>S. hominis</i> | 1 |
| <i>S. capitis</i> | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 5 (3%) |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 1 (0,6%) |
| <i>Candida spp.</i> | 1 (0,6%) |
| <i>Prevotella spp.</i> | 2 (1,2%) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 2 (1,2%) |
| <i>Cocchi gram +</i> | 2 (1,2%) |

| | |
|--------------------------------|-------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 (1,2%) |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 2 (1,2%) |
| <i>Trichosporium Asahii</i> | 2 (1,2%) |
| <i>Altri</i> | 5 (3%) |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 1 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 |
| <i>Aggregatibacter</i> | 1 |
| <i>Corynebacterium</i> | 1 |
| Negative | 120 (72,7%) |
| <i>Dati mancanti</i> | 21 |

La distribuzione dei risultati colturali positivi e negativi non ha evidenziato variazioni geografiche statisticamente significative tra i diversi paesi partecipanti. Le proporzioni di positività più elevate sono state registrate a Hong Kong (50%), in Egitto (44,4%), in Portogallo (42,1%) e in India (36,4%), seguite da Regno Unito (27,8%), Spagna (22,7%) e Danimarca (20,8%). Al contrario, i campioni analizzati in Italia, Turchia, Polonia e Irlanda sono risultati interamente negativi (tabella 7)

Tabella 7. Risultati delle analisi culturali stratificati per nazionalità.

| Nazionalità | Positive | Negative | p value |
|----------------------------------|------------|------------|---------|
| Italia, n (%) (n=11) | 0 (0,0%) | 11 (100%) | |
| Spagna, n (%) (n=22) | 5 (22,7%) | 17 (77,3%) | |
| Egitto, n (%) (n=9) | 4 (44,4%) | 5 (55,6%) | |
| Regno Unito, n (%) (n=36) | 10 (27,8%) | 26 (72,2%) | |
| Portogallo, n (%) (n=19) | 8 (42,1%) | 11 (57,9%) | |
| Turchia, n (%) (n=6) | 0 (0,0%) | 6 (100%) | |
| Polonia, n (%) (n=6) | 0 (0,0%) | 6 (100%) | |
| Grecia, n (%) (n=1) | 1 (100%) | 0 (0,0%) | |
| Danimarca, n (%) (n=24) | 5 (20,8%) | 19 (79,2%) | |
| Irlanda, n (%) (n=4) | 0 (0,0%) | 4 (100%) | |
| Hong Kong, n (%) (n=16) | 8 (50%) | 8 (50%) | |
| India, n (%) (n=11) | 4 (36,4%) | 7 (63,6%) | |
| Sud Africa, n (%) (n=0) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| <i>Totale</i> | | | 0,022* |

**p value calcolato mediante Fisher–Freeman–Halton exact test tramite stima Monte Carlo, dato il numero elevato di celle e le frequenze basse.*

L'analisi dei microrganismi isolati dalle colture positive del liquido pleurico ha rivelato una spiccata prevalenza di batteri appartenenti al genere *Streptococcus*, con il 13,3% delle colture positive nelle quali sono stati isolati, confermando il loro ruolo primario nell'eziologia delle infezioni pleuriche. In particolare, il gruppo *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*) è risultato l'agente patogeno più frequentemente isolato, mostrando una diffusione ubiquitaria con cluster identificati principalmente in Europa meridionale e settentrionale. Il secondo macrogruppo per frequenza è rappresentato dai bacilli Gram-negativi, tra i quali spiccano i ceppi di *Klebsiella pneumoniae* (3%), isolati prevalentemente nei centri ad alto tasso di positività culturale come Hong Kong, l'India e l'Egitto, talvolta in associazione con altri enterobatteri (*Enterobacter cloacae* o *E. coli*). Gli isolamenti di *Staphylococcus aureus* (identificati in tutte le macroaree geografiche) e di patogeni respiratori classici come *Haemophilus influenzae* (identificato in Europa) completano il panorama dei batteri aerobi più rilevanti. Infine, si segnala una quota minore di isolamenti polimicrobici comprendenti ceppi anaerobi (*Prevotella* e *Fusobacterium* in Spagna e Portogallo) e rari isolamenti micotici o opportunistici (*Trichosporon asahii* in India e Hong Kong, *Candida* in Europa Settentrionale), oltre a un singolo isolamento di *Mycobacterium tuberculosis* registrato nel centro di Hong Kong (tabella 8).

Tabella 8. Microrganismi evidenziati al colturale stratificati per macroaree geografiche.

| Microrganismi | Europa meridionale (n=16) (Spagna, Portogallo, Grecia) | Europa settentrionale (n=19) (Regno Unito, Danimarca) | Nord Africa (Egitto) (n=3) | Asia orientale (HongKong, India) (n=13) | p value |
|-----------------------------|---|--|---|--|----------------|
| Streptococchi, n (%) | 8 (50%) | 11 (57,9%) | 0 (0,0%) | 3 (23,1%) | |
| Stafilococchi, n (%) | 1 (6,2%) | 1 (5,3%) | 1 (33,3%) | 2 (15,4%) | |

| | | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| Klebsiella pneumoniae, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (33,3%) | 4 (30,8%) | |
| Mycobacterium tuberculosis, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (7,7%) | |
| Candida spp., n (%) | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Prevotella spp., n (%) | 2 (12,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Proteus mirabilis, n (%) | 2 (12,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Cocchi gram+, n (%) | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) | 1 (33,3%) | 0 (0,0%) | |
| Haemophilus influenzae, n (%) | 1 (6,2%) | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Enterococcus faecium, n (%) | 0 (0,0%) | 2 (10,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Trichosporium Asahii, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (15,4%) | |
| Altri, n (%) | 2 (12,4%) | 2 (10,6%) | 0 (0,0%) | 1 (7,7%) | |
| <i>Totale</i> | | | | | 0,041* |

**p value calcolato mediante Fisher–Freeman–Halton exact test tramite stima Monte Carlo, dato il numero elevato di celle e le frequenze basse.*

4.3 STRATEGIE DI GESTIONE DELL'INFEZIONE

L'analisi delle strategie terapeutiche farmacologiche somministrate ai pazienti ha evidenziato un ampio ricorso a regimi antibiotici ad ampio spettro e a combinazioni terapeutiche. Le penicilline hanno costituito la classe di gran lunga più prescritta (32,7%). Le cefalosporine hanno rappresentato la seconda scelta terapeutica più frequente (14,8%), seguite dagli agenti specifici contro i microrganismi anaerobi (per esempio il metronidazolo). Un utilizzo consistente è stato registrato per i macrolidi, i fluorochinoloni e i carbapenemi, questi ultimi verosimilmente riservati a quadri clinici complessi o a infezioni da patogeni multiresistenti. Le restanti classi antibiotiche hanno mostrato una diffusione più contenuta e mirata. Risulta invece marginale l'utilizzo di cotrimossazolo, agenti antimicotici e altre molecole secondarie. La coesistenza di prescrizioni multiple riflette l'approccio terapeutico standard basato su associazioni sinergiche volte ad ampliare lo spettro d'azione empirico nelle fasi iniziali dell'infezione pleurica.

L'analisi della durata complessiva dei cicli antibiotici eseguiti ha mostrato che la classe temporale intermedia, compresa tra 15 e 28 giorni, rappresenta il pattern prescrittivo più frequente (rappresentando la durata del 47,8% delle terapie). Il ricorso a regimi con una durata superiore a 28 giorni ha interessato la seconda quota più consistente della coorte (35,8%). Al contrario, la frequenza minore è stata registrata nel range dei trattamenti con una durata inferiore a 14 giorni (16,4%) (tabella 9).

Tabella 9. Tabella descrittiva su antibiotici utilizzati e durata della antibioticoterapia.

| | |
|--|-------------|
| Terapia antibiotica eseguita, n (%) | 158 |
| <i>Si</i> | 134 (84,8%) |
| <i>Italia</i> | 9 (6,7%) |
| <i>Spagna</i> | 20 (14,9%) |
| <i>Egitto</i> | 9 (6,7%) |
| <i>Regno Unito</i> | 31 (23,1%) |
| <i>Portogallo</i> | 12 (9%) |
| <i>Turchia</i> | 4 (3%) |

| | |
|--|-------------------------|
| <i>Polonia</i> | 2 (1,5%) |
| <i>Grecia</i> | 1 (0,7%) |
| <i>Danimarca</i> | 18 (13,4%) |
| <i>Irlanda</i> | 4 (3%) |
| <i>Honkg Kong</i> | 15 (11,2%) |
| <i>India</i> | 9 (6,7%) |
| <i>Sud Africa</i> | 1 (0,7%) |
| No | 24 (15,2%) |
| <i>Italia</i> | 1 (4,2%) |
| <i>Regno Unito</i> | 18 (75%) |
| <i>Polonia</i> | 2 (8,2%) |
| <i>Danimarca</i> | 1 (4,2%) |
| <i>India</i> | 1 (4,2%) |
| <i>Sud Africa</i> | 1 (4,2%) |
| Classi antibiotiche utilizzate, n (%) | 297 (classi utilizzate) |
| <i>Penicilline</i> | 97 (32,7%) |
| <i>Cefalosporine</i> | 44 (14,8%) |
| <i>Agenti anti-anaerobici</i> | 33 (11,1%) |
| <i>Macrolidi</i> | 26 (8,8%) |
| <i>Chinoloni</i> | 24 (8,1%) |
| <i>Carbapenemici</i> | 21 (7,1%) |
| <i>Glicopeptidi</i> | 13 (4,4%) |
| <i>Oxalidinoni</i> | 11 (3,7%) |
| <i>Tetracicline</i> | 8 (2,7%) |
| <i>Aminoglicosidici</i> | 4 (1,3%) |
| <i>Cotrimoxazolo</i> | 3 (1%) |
| <i>Antimicotici</i> | 2 (0,7%) |
| <i>Rifampicine</i> | 0 (0,0%) |
| <i>Altri</i> | 11 (3,7%) |

| | |
|------------------------------------|----------------------|
| Durata della terapia, n (%) | 134 (terapie svolte) |
| <i>≤14 giorni</i> | 22 (16,4%) |
| <i>15–28 giorni</i> | 64 (47,8%) |
| <i>>28 giorni</i> | 48 (35,8%) |

L'analisi comparativa tra le macroaree geografiche ha rivelato tendenze prescrittive distinte nell'approccio alla terapia antibiotica. Nel contesto europeo, le penicilline hanno rappresentato lo standard terapeutico cardine (34,2% in Europa meridionale e centrale e 30,0% in Europa settentrionale), frequentemente associate a cefalosporine e ad agenti anti-anaerobi; l'Europa inoltre è l'area in cui si è registrato il maggior utilizzo dei macrolidi (7,9% in Europa meridionale e centrale e 9,3% in Europa settentrionale). Nel contesto asiatico si osserva un pattern prescrittivo caratterizzato da un impiego di penicilline e cefalosporine sovrapponibile a quello europeo (rispettivamente, 38,0% e 8,0%), associato però a un tasso nullo di prescrizione di farmaci anti-anaerobi dedicati e a un ricorso più frequente ai glicopeptidi (4%). Infine, l'area dell'Africa, nonostante la scarsa numerosità del campione, ricalca l'uso delle molecole maggiormente descritte finora negli altri paesi distinguendosi per l'uso marginale di macrolidi e agenti anti-anaerobi e il non utilizzo di glicopeptidi (tabella 10).

Tabella 10. Classi di antibiotico utilizzate stratificate per macroarea geografica.

| Classe antibiotica | Europa meridionale e centrale (n= 114) (Italia, Spagna, Portogallo, Polonia, Grecia) | Europa settentrionale (n= 150) (Regno Unito, Danimarca, Irlanda) | Asia centrale e orientale (n= 50) (Turchia, HongKong, India) | Africa (n= 13) (Egitto, Sud Africa) | p value |
|---------------------------|--|--|--|---|----------------|
| Penicilline | 39 (34,2%) | 46 (30,7%) | 19 (38,0%) | 3 (23,1%) | |
| Cefalosporine | 17 (14,9%) | 21 (14,0%) | 4 (8,0%) | 2 (15,4%) | |
| Agenti anti-anaerobi | 12 (10,5%) | 17 (11,3%) | 3 (6,0%) | 1 (7,7%) | |
| Chinoloni | 9 (7,9%) | 11 (7,3%) | 3 (6,0%) | 1 (7,7%) | |
| Glicopeptidi | 4 (3,5%) | 7 (4,7%) | 2 (4,0%) | 0 (0,0%) | |
| Macrolidi | 9 (7,9%) | 14 (9,3%) | 2 (4,0%) | 1 (7,7%) | |
| Oxalidinoni | 2 (1,8%) | 7 (4,7%) | 1 (2,0%) | 0 (0,0%) | |
| Carbapenemici | 7 (6,1%) | 10 (6,7%) | 2 (4,0%) | 2 (15,4%) | |
| Aminoglicosidici | 1 (0,9%) | 3 (2,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Cotrimoxazolo | 1 (0,7%) | 2 (1,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Antimicotici | 0 (0,0%) | 2 (1,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Tetracicline | 4 (3,5%) | 2 (1,3%) | 1 (2,0%) | 1 (7,7%) | |
| Rifampicine | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Altri | 7 (6,1%) | 7 (4,7%) | 17 (34,0%) | 3 (23,1%) | |
| <i>Totale</i> | | | | | 0,043* |

*p value calcolato mediante Fisher–Freeman–Halton exact test tramite stima Monte Carlo, dato il numero elevato di celle e le frequenze basse.

La durata della terapia antibiotica nelle singole nazionalità del campione ricalca quanto già descritto nell'analisi generale (tabella 11).

Tabella 11. Durata della terapia antibiotica stratificata per nazionalità.

| Nazionalità | ≤14 giorni | 15–28 giorni | >28 giorni | p value |
|--------------------------------------|------------|--------------|------------|---------|
| Italia, n (%) (n=9) | 1 (11,1%) | 5 (55,6%) | 3 (33,3%) | |
| Spagna, n (%) (n=20) | 4 (20,0%) | 10 (50,0%) | 6 (30,0%) | |
| Egitto, n (%) (n=9) | 3 (33,3%) | 4 (44,4%) | 2 (22,2%) | |
| Regno Unito, n (%) (n=38) | 8 (21,1%) | 17 (44,7%) | 13 (34,2%) | |
| Portogallo, n (%) (n=12) | 2 (16,7%) | 6 (50,0%) | 4 (33,3%) | |
| Turchia, n (%) (n=4) | 1 (25,0%) | 2 (50,0%) | 1 (25,0%) | |
| Polonia, n (%) (n=4) | 1 (25,0%) | 2 (50,0%) | 1 (25,0%) | |
| Grecia, n (%) (n=1) | 0 (0,0%) | 1 (100%) | 0 (0,0%) | |
| Danimarca, n (%) (n=19) | 5 (26,3%) | 8 (42,1%) | 6 (31,6%) | |
| Irlanda, n (%) (n=4) | 1 (25,0%) | 2 (50,0%) | 1 (25,0%) | |
| Hong Kong, n (%) (n=15) | 5 (33,3%) | 6 (40,0%) | 4 (26,7%) | |
| India, n (%) (n=11) | 3 (27,3%) | 5 (45,5%) | 3 (27,3%) | |
| Sud Africa, n (%) (n=1) | 0 (0,0%) | 1 (100%) | 0 (0,0%) | |
| <i>Totale</i> | | | | 0,999* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

La terapia enzimatica intrapleurica è stata eseguita in una minoranza dei pazienti analizzati, con solo il 34,2% del campione che ne ha fatto ricorso. Le molecole maggiormente utilizzate sono state l'attivatore tissutale del plasminogeno e la desossiribonucleasi in associazione, come indicato dalle linee guida sia europee che britanniche. Per quanto concerne la durata della terapia si è visto che nella stragrande maggioranza dei casi questa è stata di tre giorni (tabella 12).

Tabella 12. Tabella descrittiva sulle molecole utilizzate e durata della terapia enzimatica intrapleurica.

| | |
|---|--------------------------|
| Terapia enzimatica eseguita, n (%) | 158 |
| <i>Si</i> | 54 (34,2%) |
| <i>Italia</i> | 0 (0,0%) |
| <i>Spagna</i> | 11 (20,4%) |
| <i>Egitto</i> | 2 (3,7%) |
| <i>Regno Unito</i> | 13 (24,1%) |
| <i>Portogallo</i> | 8 (14,8%) |
| <i>Turchia</i> | 0 (0,0%) |
| <i>Polonia</i> | 0 (0,0%) |
| <i>Grecia</i> | 0 (0,0%) |
| <i>Danimarca</i> | 13 (24,1%) |
| <i>Irlanda</i> | 1 (1,9%) |
| <i>Honkg Kong</i> | 5 (9,3%) |
| <i>India</i> | 1 (1,9%) |
| <i>Sud Africa</i> | 0 (0,0%) |
| <i>No</i> | 104 (65,8%) |
| Molecole utilizzate, n (%) | 93 (molecole utilizzate) |
| <i>Urokinasi</i> | 11 (11,8%) |
| <i>tPA</i> | 40 (43%) |
| <i>DNAsi</i> | 40 (43%) |
| <i>Streptokinasi</i> | 2 (2,2%) |

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Associazione tPA-DNAsi</i> | 39 (41,9%) |
| <i>Regno Unito</i> | 12 |
| <i>Portogallo</i> | 8 |
| <i>Danimarca</i> | 13 |
| <i>Irlanda</i> | 1 |
| <i>Hong Kong</i> | 5 |
| Durata della terapia, n (%) | 54 (terapie enzimatiche intrapleuriche svolte) |
| <i>1 giorno</i> | 7 (13%) |
| <i>2 giorni</i> | 5 (9,3%) |
| <i>3 giorni</i> | 37 (68,5%) |
| <i>4 giorni</i> | 1 (1,9%) |
| <i>6 giorni</i> | 2 (3,7%) |
| <i>Dati mancanti</i> | 2 (3,7%) |

L'analisi delle molecole impiegate per la terapia enzimatica intrapleurica ha evidenziato una variazione geografica altamente significativa tra le diverse nazionalità. Nei centri del Regno Unito, della Danimarca, del Portogallo e di Hong Kong, si osserva una ripartizione equilibrata tra l'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e la desossiribonucleasi (DNAsi), a dimostrazione di una solida aderenza al protocollo clinico di combinazione sequenziale (tPA/DNAsi), standardizzato dal trial internazionale MIST-2 e adottato da tutte le linee guida, come descritto in precedenza. Un pattern simile si rileva in Irlanda, mentre l'India riporta l'uso esclusivo di tPA. Al contrario, si registrano approcci terapeutici con una singola molecola in altre aree: la Spagna si distingue per un utilizzo esclusivo dell'Urokinasi, mentre l'Egitto è l'unico Paese ad aver impiegato unicamente la Streptokinasi. Infine, per Italia, Turchia, Polonia, Grecia e Sud Africa non sono stati registrati casi sottoposti a terapia enzimatica nel campione analizzato (tabella 13).

Tabella 13. Molecole utilizzate stratificate per nazionalità.

| Nazionalità | Urokinasi | tPA | DNAsi | Streptokinasi | p value |
|----------------------------------|------------------|------------|--------------|----------------------|----------------|
| Italia, n (%) (n=0) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Spagna, n (%) (n=11) | 11 (100%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Egitto, n (%) (n=2) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (100%) | |
| Regno Unito, n (%) (n=25) | 0 (0,0%) | 12 (48%) | 13 (52%) | 0 (0,0%) | |
| Portogallo, n (%) (n=16) | 0 (0,0%) | 8 (50%) | 8 (50%) | 0 (0,0%) | |
| Turchia, n (%) (n=0) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Polonia, n (%) (n=0) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Grecia, n (%) (n=0) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Danimarca, n (%) (n=26) | 0 (0,0%) | 13 (50%) | 13 (50%) | 0 (0,0%) | |
| Irlanda, n (%) (n=2) | 0 (0,0%) | 1 (50%) | 1 (50%) | 0 (0,0%) | |
| Hong Kong, n (%) (n=10) | 0 (0,0%) | 5 (50%) | 5 (50%) | 0 (0,0%) | |
| India, n (%) (n=1) | 0 (0,0%) | 1 (100%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Sud Africa, n (%) (n=0) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| <i>Totale</i> | | | | | 0,002* |

*p value calcolato mediante Fisher–Freeman–Halton exact test tramite stima Monte Carlo, dato il numero elevato di celle e le frequenze basse.

Sotto il profilo della gestione terapeutica interventistica, la coorte in esame è stata sottoposta a singole procedure pleuriche o a strategie gestionali sequenziali. Il posizionamento di un drenaggio toracico ha rappresentato l'approccio più frequentemente adottato (61,0%), seguito dall'esecuzione della toracentesi (36,1%), quest'ultima effettuata prevalentemente con finalità diagnostiche. Il ricorso all'opzione chirurgica è risultato limitato e mai indicato come trattamento di prima linea (2,3%); all'interno del campione, gli interventi chirurgici effettuati hanno compreso esclusivamente procedure di chirurgia toracica video-assistita (VATS). Si annovera infine solamente una unica esecuzione di toracosopia medica (tabella 14).

Tabella 14. Tabella descrittiva sulle procedure eseguite

| | |
|---|------------------------|
| Numerosità campionaria | 158 |
| <i>Almeno una procedura</i> | 141 (89,2%) |
| <i>Nessuna procedura</i> | 17 (10,8%) |
| Procedure pleuriche svolte in totale | 213 |
| <i>Toracentesi</i> | 77 (36,1%) |
| <i>Drenaggio pleurico</i> | 130 (61,0%) |
| <i>Toracosopia medica</i> | 1 (0,5%) |
| <i>VATS</i> | 5 (2,3%) |
| <i>Toracotomia</i> | 0 (0,0%) |
| Prima procedura, n (%) | 142 (89,2% del totale) |
| <i>Toracentesi</i> | 66 (46,8%) |
| <i>Drenaggio pleurico</i> | 76 (53,2%) |
| <i>Toracosopia medica</i> | 0 (0,0%) |
| <i>VATS</i> | 0 (0,0%) |
| <i>Toracotomia</i> | 0 (0,0%) |

| | |
|---------------------------------|-----------------------|
| Seconda procedura, n (%) | 55 (34,8% del totale) |
| <i>Toracentesi</i> | 5 (9,1%) |
| <i>Drenaggio pleurico</i> | 45 (81,8%) |
| <i>Toracosopia medica</i> | 1 (1,8%) |
| <i>VATS</i> | 4 (7,3%) |
| <i>Toracotomia</i> | 0 (0,0%) |
| Terza procedura n, (%) | 11 (6,9%) |
| <i>Toracentesi</i> | 5 (45,5%) |
| <i>Drenaggio pleurico</i> | 5 (45,5%) |
| <i>Toracosopia medica</i> | 0 (0,0%) |
| <i>VATS</i> | 1 (9,1%) |
| <i>Toracotomia</i> | 0 (0,0%) |
| Quarta procedura, n (%) | 5 (3,2%) |
| <i>Toracentesi</i> | 1 (20%) |
| <i>Drenaggio pleurico</i> | 4 (80%) |
| <i>Toracosopia medica</i> | 0 (0,0%) |
| <i>VATS</i> | 0 (0,0%) |
| <i>Toracotomia</i> | 0 (0,0%) |

Dall'analisi condotta, si è visto che la distribuzione delle diverse procedure pleuriche tra i paesi partecipanti non presenta variazioni geografiche statisticamente significative, indicando una omogeneità globale nell'approccio interventistico iniziale. Sull'intera casistica, il posizionamento del drenaggio pleurico e l'esecuzione della toracentesi si confermano le strategie principali in quasi tutti i centri. Nello specifico, il drenaggio pleurico rappresenta l'intervento nettamente predominante in Egitto, Hong Kong, India e Danimarca, trovando ampio spazio anche nel Regno Unito e in Italia. Al contrario, una prevalenza della toracentesi emerge nei centri di Turchia, Polonia e Spagna, mentre il Portogallo mostra una distribuzione perfettamente paritaria tra le due procedure. Sotto il profilo chirurgico, il ricorso alla chirurgia toracica video-assistita (VATS) rimane un'opzione minoritaria e confinata a rari casi in Danimarca, Italia e Regno Unito, oltre a un singolo riscontro in Grecia. La toracosopia medica è stata registrata unicamente in Italia. Infine, nessun centro ha fatto ricorso a procedure di toracotomia aperta (tabella 15; tabella 16).

Tabella 15. Stratificazione delle procedure per nazionalità.

| Nazionalità | Toracentesi | Drenaggio pleurico | Toracosopia medica | VATS | Toracotomia | p value |
|----------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|----------|-------------|---------|
| Italia, n (%) (n=16) | 5 (31,3%) | 9 (56,3%) | 1 (6,3%) | 1 (6,3%) | 0 (0,0%) | |
| Spagna, n (%) (n=31) | 18 (56,3%) | 14 (43,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Egitto, n (%) (n=9) | 0 (0,0%) | 9 (100%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Regno Unito, n (%) (n=43) | 13 (30,2%) | 29 (67,4%) | 0 (0,0%) | 1 (2,3%) | 0 (0,0%) | |
| Portogallo, n (%) (n=32) | 16 (50%) | 16 (50%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Turchia, n (%) (n=8) | 7 (87,5%) | 1 (12,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |

| | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|------------|----------|----------|----------|--------|
| Polonia, n (%) (n=6) | 5 (83,3%) | 1 (16,7%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Grecia, n (%) (n=2) | 1 (50%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (50%) | 0 (0,0%) | |
| Danimarca, n (%) (n=33) | 7 (21,2%) | 24 (72,7%) | 0 (0,0%) | 2 (6,1%) | 0 (0,0%) | |
| Irlanda, n (%) (n=4) | 2 (50%) | 2 (50%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Hong Kong, n (%) (n=17) | 1 (5,9%) | 16 (94,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| India, n (%) (n=11) | 2 (18,2%) | 9 (81,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Sud Africa, n (%) (n=0) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| <i>Totale</i> | | | | | | 0,249* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

Tabella 16. Stratificazione delle procedure per nazionalità ed ordine procedurale.

| Nazionalità | Prima procedura | Seconda procedura | Terza procedura | Quarta procedura |
|--------------------|-------------------------------|--|------------------------|-------------------------|
| Italia | 5 Toracentesi, 4 Drenaggi | 4 Drenaggi, 1 Toracosopia medica, 1 VATS | 1 Drenaggio | 0 |
| Spagna | 16 Toracentesi, 3 Drenaggi | 1 Toracentesi, 11 Drenaggi | 0 | 0 |
| Egitto | 9 Drenaggi | 0 | 0 | 0 |
| Regno Unito | 13 Toracentesi, | 8 Drenaggi, | 0 | 0 |

| | | | | |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------|
| | 21 Drenaggi | 1 VATS | | |
| Portogallo | 12 Toracentesi | 1 Toracentesi, 11 Drenaggi | 3 Toracentesi, 2 Drenaggi | 3 Drenaggi |
| Turchia | 3 Toracentesi, 1 Drenaggio | 2 Toracentesi | 1 Toracentesi | 1 Toracentesi |
| Polonia | 3 Toracentesi, 1 Drenaggio | 1 Toracentesi | 1 Toracentesi | 0 |
| Grecia | 1 Toracentesi | 1 VATS | 0 | 0 |
| Danimarca | 7 Toracentesi, 12 Drenaggi | 9 Drenaggi, 1 VATS | 2 Drenaggi, 1 VATS | 1 Drenaggio |
| Irlanda | 2 Toracentesi, 2 Drenaggi | 0 | 0 | 0 |
| Hong Kong | 1 Toracentesi, 14 Drenaggi | 2 Drenaggi | 0 | 0 |
| India | 2 Toracentesi, 9 Drenaggi | 0 | 0 | 0 |
| Sud Africa | 0 | 0 | 0 | 0 |

4.4 VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES

Gli outcomes presi in considerazione sono la durata dell'ospedalizzazione, l'eventualità di un nuovo ricovero e la mortalità a 12 settimane. Per quanto concerne la durata dell'ospedalizzazione, la maggior parte dei soggetti ha richiesto una degenza di breve-media durata per un periodo compreso tra 8 e 14 giorni (29,4% del campione); una minoranza del campione ha invece mostrato una dimissione rapida entro la prima settimana (16,7%). Tuttavia, una percentuale importante della coorte ha superato le quattro settimane di ricovero (19,8%).

Il tasso complessivo di nuovo ricovero è stato limitato (solo l'11,4% del campione), così come quello di mortalità a 12 settimane (10,7%). Nel dettaglio della distribuzione geografica degli eventi di riammissione, i centri del Regno Unito e di Hong Kong hanno registrato la quota maggioritaria di eventi, seguiti da Turchia e Spagna (tabella 17).

Tabella 17. Tabella descrittiva dei vari outcomes.

| | |
|--|-------------|
| Outcomes, n (%) | 158 |
| <i>Durata dell'ospedalizzazione</i> | 126 (79,7%) |
| ≤ 7 giorni | 21 (16,7%) |
| Tra 8 e 14 giorni | 37 (29,4%) |
| Tra 15 e 21 giorni | 31 (24,6%) |
| Tra 22 e 28 giorni | 12 (9,5%) |
| >28 giorni | 25 (19,8%) |
| Dati mancanti | 32 |
| <i>Nuovo ricovero</i> | 18 (11,4%) |
| Spagna | 1 (5,6%) |
| Regno Unito | 7 (38,9%) |
| Turchia | 3 (16,7%) |
| Hong Kong | 7 (38,9%) |
| Dati mancanti | 57 |

| | |
|--|------------|
| <i>Mortalità a 12 settimane</i> | 17 (10,7%) |
| <i>Regno Unito</i> | 5 (29,4%) |
| <i>Turchia</i> | 1 (5,9%) |
| <i>Polonia</i> | 2 (11,8%) |
| <i>Danimarca</i> | 6 (35,3%) |
| <i>Hong Kong</i> | 2 (11,8%) |
| <i>India</i> | 1 (5,9%) |
| <i>Dati mancanti</i> | 57 |

L'analisi comparativa della durata dell'ospedalizzazione ha evidenziato una variazione geografica statisticamente significativa tra i paesi partecipanti allo studio; dunque, c'è una importante eterogeneità nei tempi di dimissione. Le tendenze di degenza si polarizzano nettamente tra paesi caratterizzati da ospedalizzazioni prevalentemente brevi e paesi con degenze più prolungate. Un pattern di ricovero a breve termine si osserva principalmente in India, dove la maggior parte dei pazienti viene dimessa entro la prima settimana, e in Spagna. Anche l'Italia mostra un andamento simile, con una parte consistente dei casi che si risolve nella fascia tra 8 e 14 giorni. Al contrario, degenze decisamente più lunghe si riscontrano nel Regno Unito e in Portogallo: nei centri britannici un terzo dei soggetti supera le quattro settimane di ricovero, mentre nella coorte portoghese non si registrano dimissioni entro i 14 giorni. La Danimarca si attesta su una durata di ricovero intermedia, con un picco di concentrazione nella fascia tra 15 e 21 giorni (tabella 18).

Tabella 18. Durata dell'ospedalizzazione stratificata per nazionalità

| Nazionalità | ≤7 giorni | 8-14 giorni | 15-21 giorni | 22-28 giorni | >28 giorni | p value |
|--------------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|
| Italia, n (%) (n=8) | 1 (12.5%) | 6 (75.0%) | 1 (12.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| Spagna, n (%) (n=20) | 7 (35.0%) | 6 (30.0%) | 4 (20.0%) | 2 (10.0%) | 1 (5.0%) | |
| Egitto, n (%) (n=8) | 0 (0.0%) | 5 (62.5%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | |
| Regno Unito, n (%) (n=30) | 2 (6.7%) | 7 (23.3%) | 8 (26.7%) | 3 (10.0%) | 10 (33.3%) | |
| Portogallo, n (%) (n=7) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (28.6%) | 2 (28.6%) | 3 (42.9%) | |
| Turchia, n (%) (n=4) | 0 (0.0%) | 1 (25.0%) | 1 (25.0%) | 1 (25.0%) | 1 (25.0%) | |
| Polonia, n (%) (n=3) | 1 (33.3%) | 0 (0.0%) | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 0 (0.0%) | |
| Grecia, n (%) (n=0) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| Danimarca, n (%) (n=18) | 3 (16.7%) | 4 (22.2%) | 8 (44.4%) | 1 (5.6%) | 2 (11.1%) | |
| Irlanda, n (%) (n=4) | 0 (0.0%) | 1 (25.0%) | 1 (25.0%) | 0 (0.0%) | 2 (50.0%) | |
| Hong Kong, n (%) (n=14) | 1 (7.1%) | 6 (42.9%) | 2 (14.3%) | 1 (7.1%) | 4 (28.6%) | |
| India, n (%) (n=10) | 6 (60.0%) | 1 (10.0%) | 2 (20.0%) | 0 (0.0%) | 1 (10.0%) | |
| Sud Africa, n (%) (n=0) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| <i>Totale</i> | | | | | | 0.013* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

L'analisi della mortalità a 12 settimane dal ricovero ha evidenziato una variazione geografica statisticamente significativa tra i diversi paesi, confermando un'eterogeneità epidemiologica rilevante nella prognosi a medio termine. All'interno della coorte analizzata, i tassi di letalità più elevati e marcatamente superiori alla media globale sono stati registrati in Polonia (66,7% dei soggetti) e in Danimarca (40%). Una prognosi favorevole emerge invece dalle casistiche di Italia, Spagna e Portogallo, contesti nei quali non si è verificato alcun evento fatale. Si segnala, infine, che per i centri di Egitto, Grecia, Irlanda e Sud Africa i dati relativi all'outcome a 12 settimane non sono risultati disponibili nel database (tabella 19).

Tabella 19. Mortalità a 12 settimane stratificata per nazionalità.

| Nazionalità | Deceduti a 12 settimane | Sopravvissuti | Dati Mancanti | p value |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
| Italia, n (%) (n=8) | 0 (0.0%) | 8 (100%) | 2 | |
| Spagna, n (%) (n=10) | 0 (0.0%) | 10 (100%) | 10 | |
| Egitto, n (%) (n=0) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 9 | |
| Regno Unito, n (%) (n=29) | 5 (17.2%) | 24 (82.8%) | 19 | |
| Portogallo, n (%) (n=7) | 0 (0.0%) | 7 (100%) | 5 | |
| Turchia, n (%) (n=4) | 1 (25.0%) | 3 (75.0%) | 0 | |
| Polonia, n (%) (n=3) | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 1 | |
| Grecia, n (%) (n=0) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 | |
| Danimarca, n (%) (n=15) | 6 (40.0%) | 9 (60.0%) | 4 | |
| Irlanda, n (%) (n=0) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 4 | |
| Hong Kong, n (%) (n=15) | 2 (13.3%) | 13 (86.7%) | 0 | |
| India, n (%) (n=10) | 1 (10.0%) | 9 (90.0%) | 1 | |
| Sud Africa, n (%) (n=0) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 | |
| <i>Totale</i> | | | | 0.032* |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

Per concludere, le diverse procedure pleuriche a cui sono stati sottoposti i pazienti sono state inserite in tabelle “outcome-exposure” dove rappresentano l'esposizione clinica, mentre i parametri di mortalità a 12 settimane e la durata dell'ospedalizzazione costituiscono gli outcomes misurati.

L'analisi dell'associazione tra le specifiche procedure interventistiche e la mortalità a 12 settimane non ha evidenziato variazioni statisticamente significative tra i gruppi di trattamento esaminati. Questo risultato indica che, all'interno del campione a esito noto, il tasso di letalità non è risultato significativamente condizionato dal tipo di approccio pleurico adottato. I decessi si sono distribuiti in modo pressoché omogeneo tra le due strategie mininvasive principali: il gruppo sottoposto a solo drenaggio pleurico ha registrato un tasso di mortalità sovrapponibile a quello registrato nel gruppo trattato con sola toracentesi. Un tasso di letalità lievemente inferiore è stato riscontrato nei pazienti sottoposti alla strategia sequenziale combinata (sia toracentesi che drenaggio). Al contrario, un decorso clinico a mortalità zero è stato documentato sia nel sottogruppo dei pazienti sottoposti a chirurgia toracica video-assistita (VATS) sia nell'unico caso trattato con toracosopia medica.

La valutazione della durata del ricovero in rapporto alle diverse procedure pleuriche eseguite non ha mostrato una rilevanza statistica consolidata. Di conseguenza, non emerge una correlazione statisticamente solida tra la scelta della manovra interventistica e la lunghezza della permanenza in ospedale, ma anche in questo caso si possono descrivere tendenze e distribuzioni differenti tra i sottogruppi. I pazienti sottoposti a solo drenaggio pleurico presentano una degenza eterogenea, con un picco principale nella fascia intermedia tra 8 e 14 giorni e una quota consistente che ha superato le quattro settimane di ricovero. Al contrario, il gruppo trattato con la combinazione sequenziale di sia toracentesi che drenaggio mostra una tendenza verso degenze più prolungate. Un pattern orientato a dimissioni più precoci si osserva invece nel braccio sottoposto a solo toracentesi. Infine, i pazienti trattati con chirurgia (VATS) si sono equamente distribuiti tra degenze brevi (tra 8 e 14 giorni), intermedie (tra 15 e 21 giorni) e lunghe (oltre i 28 giorni), mentre l'unico caso di toracosopia medica ha registrato una degenza compresa nella fascia 8-14 giorni (tabella 20; tabella 21).

Tabella 20. Tabella “outcome-exposure” per mortalità e procedura svolta.

| Gruppo di Trattamento | Deceduti | Sopravvissuti | Esito Mancante | Totale Pazienti Unici | p value |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|----------------|
| Solo Drenaggio Pleurico | 11 (20.8%) | 42 (79.2%) | 17 | 70 | |
| Sia Toracentesi che Drenaggio | 3 (11.5%) | 23 (88.5%) | 10 | 36 | |
| Solo Toracentesi | 3 (20.0%) | 12 (80.0%) | 10 | 25 | |
| Sottoposti a Chirurgia (VATS) | 0 (0.0%) | 6 (100.0%) | 4 | 10 | |
| Toracosopia Medica | 0 (0,0%) | 1 (100.0%) | 0 | 1 | 0,622* |
| Nessuna procedura registrata | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 16 | 16 | |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

Tabella 21. Tabella “outcome-exposure” per durata dell’ospedalizzazione e procedura svolta.

| Gruppo di Trattamento | ≤7 giorni | 8-14 giorni | 15-21 giorni | 22-28 giorni | >28 giorni | Dati Mancanti | Totale Pazienti | p value |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------|
| Solo Drenaggio Pleurico | 8 (12.3%) | 19 (29.2%) | 18 (27.7%) | 3 (4.6%) | 17 (26.2%) | 5 | 70 | |
| Sia Toracentesi che Drenaggio | 3 (9.7%) | 11 (35.5%) | 9 (29.0%) | 3 (9.7%) | 5 (16.1%) | 5 | 36 | |
| Solo Toracentesi | 9 (39.1%) | 4 (17.4%) | 1 (4.3%) | 6 (26.1%) | 3 (13.0%) | 2 | 25 | |
| Sottoposti a Chirurgia (VATS) | 1 (16.7%) | 2 (33.3%) | 3 (50.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 4 | 10 | |
| Toracoscopia Medica | 0 (0.0%) | 1 (100.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 | 1 | 0,134* |
| Nessuna procedura registrata | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 16 | 16 | |

*p value calcolato mediante test del χ^2 di indipendenza.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

Lo studio INTERMITTENT è uno studio clinico osservazionale prospettico multicentrico di prevalenza concepito con l'obiettivo di descrivere il burden epidemiologico delle infezioni pleuriche, le modalità di gestione clinica adottate nei diversi contesti assistenziali e i relativi esiti. Il protocollo si basa esclusivamente sulla raccolta e sull'analisi di dati derivanti dall'attività assistenziale routinaria. L'arruolamento dei pazienti avviene durante due periodi annuali di raccolta dati, della durata di quattro settimane ciascuno, programmati rispettivamente nella stagione invernale ed estiva per consentire la valutazione di eventuali variazioni geografiche e stagionali. Per ciascun partecipante vengono raccolte informazioni demografiche, dati anamnestici e clinici, comorbidità rilevanti e caratteristiche della presentazione della malattia; successivamente vengono acquisiti i risultati delle indagini microbiologiche, biochimiche e radiologiche, i dettagli delle procedure pleuriche e dei trattamenti effettuati, nonché gli esiti clinici a breve termine, inclusi durata della degenza, mortalità e necessità di trattamento chirurgico. L'analisi statistica prevede sia una descrizione delle caratteristiche della coorte e degli outcomes osservati che delle analisi inferenziali finalizzate a esplorare l'associazione tra variabili cliniche, approcci terapeutici ed esiti.

L'analisi dei dati attualmente disponibili ha evidenziato diversi risultati di particolare interesse, seppur preliminari. Per quanto riguarda l'eziologia microbiologica delle infezioni pleuriche, gli streptococchi si sono confermati i microrganismi più frequentemente isolati in tutte le aree geografiche considerate, con una predominanza del gruppo *Streptococcus anginosus* e una maggiore prevalenza nei centri europei. Al contrario, patogeni quali *Klebsiella pneumoniae* ed enterobatteri sono stati riscontrati più frequentemente nei centri asiatici. Nel complesso, la distribuzione dei diversi gruppi microbiologici ha mostrato differenze significative tra le macroaree geografiche, suggerendo la presenza di variabilità epidemiologiche potenzialmente rilevanti. Per quanto concerne la gestione terapeutica, la terapia antibiotica si è confermata il principale cardine del trattamento dell'infezione pleurica. È emerso un ampio ricorso a regimi terapeutici ad ampio spettro e a combinazioni di antibiotici, con un utilizzo particolarmente frequente delle penicilline, impiegate sia in monoterapia sia in associazione con cefalosporine. Nei centri europei è stato inoltre osservato un maggiore

impiego dei macrolidi rispetto ai centri africani. Diversamente, la terapia enzimatica intrapleurica è risultata utilizzata con minore frequenza e con una marcata eterogeneità tra i diversi Paesi. In particolare, l'associazione tra tPA e DNasi, attualmente considerata il regime di riferimento nelle principali linee guida internazionali, è stata impiegata soltanto in alcuni centri europei e nel centro di Hong Kong, evidenziando una significativa variabilità nell'applicazione delle linee guida attualmente disponibili. Dal punto di vista della gestione interventistica, il drenaggio pleurico è risultato la procedura maggiormente utilizzata, sia come approccio iniziale sia nell'ambito delle procedure successive. Al contrario, il ricorso alla chirurgia toracica video-assistita (VATS) e ad altre procedure di pneumologia interventistica come la toracosopia medica è apparso relativamente limitato. In particolare, la toracosopia medica è stata eseguita esclusivamente in un centro italiano, a conferma delle differenze esistenti nella disponibilità e nell'utilizzo delle diverse opzioni terapeutiche. Infine, l'analisi degli outcomes non ha evidenziato associazioni statisticamente significative tra le differenti strategie interventistiche adottate e gli esiti clinici valutati, in particolare la mortalità a 12 settimane e la durata della degenza ospedaliera.

Il confronto dei risultati preliminari dello studio INTERMITTENT con i dati disponibili in letteratura evidenzia come questo lavoro rappresenti un caso unico nel suo genere. Attualmente, infatti, non sono disponibili studi osservazionali internazionali di analoga portata in grado di analizzare simultaneamente, su scala globale, gli aspetti microbiologici, clinici e gestionali delle infezioni pleuriche.

Per quanto riguarda l'eziologia microbiologica, i dati preliminari di INTERMITTENT risultano coerenti con quanto riportato da Hassan et al. nella revisione sistematica "The microbiology of pleural infection in adults" (17). In particolare, la predominanza del gruppo *Streptococcus anginosus* nei Paesi europei era già stata documentata dagli autori, così come l'elevata prevalenza di *Klebsiella spp.* in nazioni asiatiche quali Corea del Sud e Taiwan. Quest'ultimo dato conferma la maggiore rilevanza dei batteri Gram-negativi in alcune aree geografiche dell'Asia, un risultato riscontrato anche nell'analisi preliminare dello studio INTERMITTENT. Nella stessa revisione, tuttavia, *Staphylococcus aureus* emerge come il patogeno complessivamente più frequentemente associato alle infezioni pleuriche a livello globale, mentre nel campione preliminare di INTERMITTENT tale microorganismo è stato isolato con una frequenza inferiore. Hassan et al. sottolineano

inoltre come la distribuzione dei patogeni responsabili delle infezioni pleuriche sia fortemente influenzata sia dall'area geografica sia dal contesto di acquisizione dell'infezione, evidenziando l'importanza di considerare tali variabili nella scelta della terapia antibiotica empirica, obiettivo condiviso con lo studio INTERMITTENT.

Per quanto concerne la gestione interventistica, la revisione sistematica e meta-analisi di Mondoni et al., "Medical thoracoscopy treatment for pleural infections" (76), ha evidenziato come la toracosopia medica rappresenti una procedura efficace e sicura nel trattamento dei versamenti pleurici parapneumonici complicati e dell'empima, da proporre anche come primo approccio. Gli autori hanno inoltre osservato che la negatività microbiologica del liquido pleurico e la somministrazione di terapia fibrinolitica intrapleurica adiuvante dopo la procedura sono associate a una maggiore probabilità di successo terapeutico. Nonostante questi risultati promettenti, le linee guida della British Thoracic Society (27) non raccomandano l'impiego routinario della toracosopia medica come trattamento iniziale delle infezioni pleuriche, principalmente per la mancanza di studi comparativi in letteratura. Analogamente, il documento ERS/ESTS sulla gestione delle infezioni pleuriche nell'adulto (2) riconosce il potenziale ruolo della toracosopia medica, sottolineando tuttavia come le evidenze disponibili siano ancora insufficienti per definirne con precisione il ruolo terapeutico. Le stesse linee guida attribuiscono invece un ruolo consolidato alla chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS), raccomandandone una valutazione precoce nel percorso terapeutico piuttosto che il suo utilizzo come opzione di ultima istanza. Viene inoltre enfatizzata l'importanza della terapia enzimatica intrapleurica combinata con tPA e DNasi, sulla base dei risultati dello studio MIST-2 (67), che ha profondamente influenzato le attuali strategie di trattamento delle infezioni pleuriche. Ulteriori evidenze a favore di un approccio interventistico precoce derivano dallo studio di popolazione condotto da Farjah et al. nello Stato di Washington, "Management of pleural space infections: a population-based analysis" (77), che ha confrontato gli esiti dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico con quelli gestiti in maniera conservativa. I risultati hanno mostrato outcomes più favorevoli nei pazienti trattati chirurgicamente, con una progressiva diffusione della VATS rispetto alla chirurgia tradizionale grazie alla sua minore invasività. Nel complesso, la letteratura suggerisce che le strategie interventistiche rappresentino una componente sempre più importante nella gestione delle infezioni pleuriche. Tuttavia, rimane una significativa

eterogeneità nelle indicazioni e manca ancora un consenso definitivo sul ruolo ottimale delle diverse procedure, in particolare della toracoscopia medica. Tale mancata concordanza emerge anche dai risultati preliminari dello studio INTERMITTENT, nei quali si osserva un ampio ricorso a procedure di drenaggio pleurico e toracentesi, mentre l'impiego di approcci più invasivi, quali la chirurgia e altre strategie interventistiche avanzate, risulta relativamente limitato. In questo contesto, grazie al suo carattere multicentrico e internazionale, INTERMITTENT potrebbe fornire dati fondamentali per chiarire il ruolo delle diverse opzioni terapeutiche e contribuire alla definizione di strategie di gestione più standardizzate ed evidence-based per le infezioni pleuriche.

Lo studio presenta numerosi elementi di forza. Innanzitutto, il suo carattere internazionale e multicentrico, con il coinvolgimento di numerosi Paesi distribuiti nei diversi continenti, consente di raccogliere dati provenienti da contesti assistenziali eterogenei, aumentando la rappresentatività del campione e favorendo una maggiore generalizzabilità dei risultati alla popolazione reale affetta da infezione pleurica. Inoltre, il disegno prospettico garantisce una chiara definizione temporale tra esposizioni ed esiti e permette la raccolta delle informazioni a breve distanza dell'evento clinico, riducendo il rischio di errori e dati mancanti. La presenza di criteri di inclusione definiti e di procedure standardizzate per la raccolta dei dati contribuisce ulteriormente a migliorare l'affidabilità dei risultati, consentendo una registrazione sistematica delle caratteristiche cliniche, microbiologiche e terapeutiche dei pazienti. Analogamente, il monitoraggio strutturato degli outcome durante il follow-up permette una valutazione più accurata degli eventi di interesse e delle loro associazioni con le diverse strategie gestionali adottate. Un ulteriore punto di forza è rappresentato dall'elevata eterogeneità della popolazione arruolata, che include pazienti con differenti caratteristiche demografiche, cliniche e assistenziali. Tale variabilità non solo aumenta la validità esterna dello studio, ma offre anche l'opportunità di esplorare eventuali differenze geografiche, stagionali e terapeutiche, fornendo una descrizione più completa delle attuali pratiche cliniche e del loro impatto sugli esiti dei pazienti.

I principali limiti dello studio, allo stato attuale, sono riconducibili soprattutto ad aspetti logistici e temporali. L'analisi presentata ha infatti carattere preliminare, poiché si basa esclusivamente sui dati raccolti durante il primo periodo di arruolamento, relativo al mese di febbraio 2026, disponibili e aggiornati fino al 17 maggio 2026. Di conseguenza, non è ancora possibile raggiungere uno degli obiettivi principali del progetto, ovvero la

valutazione dell'influenza della stagionalità sull'epidemiologia, sulla gestione clinica e sugli esiti dell'infezione pleurica, che richiederà il completamento della raccolta dati prevista nel secondo periodo di osservazione. Inoltre, la distribuzione geografica dei casi inclusi risulta al momento disomogenea: alcuni Paesi sono rappresentati da un numero molto limitato di pazienti e non sono ancora disponibili dati provenienti dal continente americano. Tale situazione limita la possibilità di descrivere in maniera esaustiva la reale distribuzione della malattia e delle relative strategie gestionali a livello internazionale. Tuttavia, le suddette limitazioni sono intrinseche alla fase iniziale dello studio e saranno verosimilmente superate con il completamento dell'arruolamento e della raccolta dati prevista dal protocollo.

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati preliminari dello studio INTERMITTENT confermano come l'infezione pleurica rappresenti oggi una rilevante sfida clinica, gravata da un elevato carico assistenziale e associata a una mortalità non trascurabile. Il carattere internazionale e multicentrico del progetto costituisce il suo punto di forza principale, consentendo di raccogliere dati provenienti da realtà sanitarie profondamente differenti e di disegnare un quadro ampio e rappresentativo della gestione contemporanea di questa patologia in tutto il mondo. L'ampiezza della coorte e l'eterogeneità della popolazione arruolata permettono inoltre di evidenziare la complessità dell'infezione pleurica nella pratica clinica reale, sottolineando le differenze esistenti tra i diversi contesti geografici sia in termini di caratteristiche dei pazienti sia di approcci diagnostici e terapeutici. Sebbene, come specificato, i dati attualmente disponibili rappresentino soltanto una fase iniziale del progetto e non consentano ancora di raggiungere tutti gli obiettivi prefissati, essi forniscono già importanti informazioni sul peso globale della malattia e sulla variabilità della sua gestione. Il completamento dello studio permetterà di approfondire ulteriormente questi aspetti, contribuendo alla produzione di evidenze scientifiche utili a ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici e a promuovere una maggiore uniformità nella gestione dell'infezione pleurica.

In questo contesto, lo studio INTERMITTENT si propone come la più ampia analisi internazionale riguardante questa patologia, con il potenziale di migliorare la comprensione della sua epidemiologia e di orientare future strategie cliniche e di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. agosto 2010;65 Suppl 2:ii41-53. doi:10.1136/thx.2010.137000 PubMed PMID: 20696693.
2. Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, Gooseman MR, Asciak R, Castro-Añón O, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J*. 2 febbraio 2023;61(2). doi:10.1183/13993003.01062-2022 PubMed PMID: 36229045.
3. Bobbio A, Bouam S, Frenkiel J, Zarca K, Fournel L, Canny E, et al. Epidemiology and prognostic factors of pleural empyema. *Thorax*. novembre 2021;76(11):1117–23. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215267 PubMed PMID: 33785584.
4. Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. Pleura space anatomy. *J Thorac Dis*. febbraio 2015;7(Suppl 1):S27-32. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.48 PubMed PMID: 25774304; PubMed Central PMCID: PMC4332049.
5. Pleural Disease | NEJM. *N Engl J Med* [Internet]. [citato 22 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1403503>
6. Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. Pleura space anatomy. *J Thorac Dis*. febbraio 2015;7(Suppl 1):S27-32. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.48 PubMed PMID: 25774304; PubMed Central PMCID: PMC4332049.
7. Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. Physiology of the pleural space. *J Thorac Dis*. febbraio 2015;7(Suppl 1):S33-37. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.48 PubMed PMID: 25774305; PubMed Central PMCID: PMC4332077.
8. Markov AG, Amasheh S. Tight junction physiology of pleural mesothelium. *Front Physiol*. 2014;5:221. doi:10.3389/fphys.2014.00221 PubMed PMID: 25009499; PubMed Central PMCID: PMC4067758.
9. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med*. giugno 1998;19(2):229–40. doi:10.1016/s0272-5231(05)70074-5 PubMed PMID: 9646978.
10. Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht KV, D’Haese J, Gerlo E, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. settembre 2000;162(3 Pt 1):1023–6. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9910050 PubMed PMID: 10988124.
11. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev*. aprile 2004;84(2):385–410. doi:10.1152/physrev.00026.2003 PubMed PMID: 15044678.

12. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gonzalez MD, et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) *. *Clin Infect Dis.* 5 marzo 2024;ciae104. doi:10.1093/cid/ciae104
13. Corcoran JP, Wrightson JM, Belcher E, DeCamp MM, Feller-Kopman D, Rahman NM. Pleural infection: past, present, and future directions. *Lancet Respir Med.* luglio 2015;3(7):563–77. doi:10.1016/S2213-2600(15)00185-X PubMed PMID: 26170076.
14. Redden MD, Chin TY, Driel ML van. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema - Redden, MD - 2017 | Cochrane Library [Internet]. [citato 22 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010651.pub2/full>
15. Pleural space infection microbiology as assessed using a clinical sequencing-based assay: *Fusobacterium nucleatum* group, *Streptococcus intermedius*, and other oral normal microbiota are the most common bacteria identified in community-acquired pleural space infections - PubMed [Internet]. [citato 22 aprile 2026]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39584837/>
16. Dyrhovden R, Eagan TM, Fløtten Ø, Siljan W, Leegaard TM, Bø B, et al. Pleural Empyema Caused by *Streptococcus intermedius* and *Fusobacterium nucleatum*: A Distinct Entity of Pleural Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 17 novembre 2023;77(10):1361–71. doi:10.1093/cid/ciad378 PubMed PMID: 37348872; PubMed Central PMCID: PMC10654859.
17. Hassan M, Cargill T, Harriss E, Asciak R, Mercer RM, Bedawi EO, et al. The microbiology of pleural infection in adults: a systematic review. *Eur Respir J.* settembre 2019;54(3):1900542. doi:10.1183/13993003.00542-2019 PubMed PMID: 31248959.
18. Ryan H, Yoo J, Darsini P. Corticosteroids for tuberculous pleurisy - Ryan, H - 2017 | Cochrane Library [Internet]. [citato 24 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001876.pub3/full>
19. Udwardia ZF, Sen T. Pleural tuberculosis: an update. *Curr Opin Pulm Med.* luglio 2010;16(4):399–406. doi:10.1097/MCP.0b013e328339cf6e PubMed PMID: 20531085.
20. Chen S, Wang Y, Zhan Y, Liu C, Wang Q, Feng J, et al. The incidence of tuberculous pleurisy in mainland China from 2005 to 2018. *Front Public Health.* 2023;11:1180818. doi:10.3389/fpubh.2023.1180818 PubMed PMID: 37397728; PubMed Central PMCID: PMC10311513.
21. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PloS One.* 2020;15(8):e0237753. doi:10.1371/journal.pone.0237753 PubMed PMID: 32822367; PubMed Central PMCID: PMC7446809.

22. Jing Y, Wei Q, Zeng H, Cheng R, Tian P, Li Y. The clinical features and prognosis of fungal pleural infection: A case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 1 dicembre 2023;102(48):e36411. doi:10.1097/MD.00000000000036411 PubMed PMID: 38050212; PubMed Central PMCID: PMC10695481.
23. Rouka E, Kotsiou OS, Kyriakou D, Gourgoulisanis KI, Zarogiannis SG. Pleural effusions induced by human herpesviruses in the immunocompetent host. *Infect Dis*. marzo 2019;51(3):189–96. doi:10.1080/23744235.2018.1551620 PubMed PMID: 30676829.
24. Thijsen SFT, Luderer R, van Gorp JMH, Oudejans SJG, Bossink AWJ. A possible role for Epstein-Barr virus in the pathogenesis of pleural effusion. *Eur Respir J*. ottobre 2005;26(4):662–6. doi:10.1183/09031936.05.00131204 PubMed PMID: 16204598.
25. Reamy BV, Williams PM, Odom MR. Pleuritic Chest Pain: Sorting Through the Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 1 settembre 2017;96(5):306–12. PubMed PMID: 28925655.
26. Pinelli V. Patologia della pleura. *Rassegna Patol DellApparato Respir*. 15 febbraio 2015;30:3–4. doi:10.36166/2531-4920-2015-30-02
27. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. luglio 2023;78(Suppl 3):s1–42. doi:10.1136/thorax-2022-219784 PubMed PMID: 37433578.
28. Falguera M, Carratalà J, Bielsa S, García-Vidal C, Ruiz-González A, Chica I, et al. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur Respir J*. novembre 2011;38(5):1173–9. doi:10.1183/09031936.00000211 PubMed PMID: 21565916.
29. Kradin RL, Fidias P, Digumarthy S, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 17-2014. A 64-year-old man with chest pain and a pleural effusion. *N Engl J Med*. 29 maggio 2014;370(22):2132–40. doi:10.1056/NEJMcpcl400835 PubMed PMID: 24869724.
30. Chapman SJ, Davies RJO. The management of pleural space infections. *Respirology*. marzo 2004;9(1):4–11. doi:10.1111/j.1440-1843.2003.00535.x PubMed PMID: 14982595.
31. Odell JA. Management of empyema thoracis. *J R Soc Med*. agosto 1994;87(8):466–70. doi:10.1177/014107689408700814 PubMed PMID: 8071919; PubMed Central PMCID: PMC1294690.
32. Karkhanis VS, Joshi JM. Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open Access Emerg Med OAEM*. 22 giugno 2012;4:31–52. doi:10.2147/OAEM.S29942 PubMed PMID: 27147861; PubMed Central PMCID: PMC4753987.
33. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J*. luglio 2001;18(1):196–208. doi:10.1183/09031936.01.00213501 PubMed PMID: 11510793.

34. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. *Eur Respir J.* agosto 2013;42(2):480–94. doi:10.1183/09031936.00107412 PubMed PMID: 23222871.
35. Cardinale L, Nika L, Teti M, Veltri A. Correlazione clinico-radiologica delle patologie diffuse benigne della pleura. *Recenti Prog Med.* 1 maggio 2016;107(5):225–33.
36. Laursen CB, Clive A, Hallifax R, Pietersen PI, Asciak R, Davidsen JR, et al. European Respiratory Society statement on thoracic ultrasound. *Eur Respir J.* marzo 2021;57(3):2001519. doi:10.1183/13993003.01519-2020 PubMed PMID: 33033148.
37. Sundaralingam A, Grabczak EM, Burra P, Costa MI, George V, Harriss E, et al. ERS statement on benign pleural effusions in adults. *Eur Respir J.* 19 dicembre 2024;64(6). doi:10.1183/13993003.02307-2023 PubMed PMID: 39060018.
38. Bedawi EO, Kanellakis NI, Corcoran JP, Zhao Y, Hassan M, Asciak R, et al. The Biological Role of Pleural Fluid PAI-1 and Sonographic Septations in Pleural Infection: Analysis of a Prospectively Collected Clinical Outcome Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 marzo 2023;207(6):731–9. doi:10.1164/rccm.202206-1084OC PubMed PMID: 36191254; PubMed Central PMCID: PMC10037470.
39. Brogi E, Gargani L, Bignami E, Barbariol F, Marra A, Forfori F, et al. Thoracic ultrasound for pleural effusion in the intensive care unit: a narrative review from diagnosis to treatment. *Crit Care.* 28 dicembre 2017;21(1):325. doi:10.1186/s13054-017-1897-5 PubMed PMID: 29282107; PubMed Central PMCID: PMC5745967.
40. Ferreiro L, San José ME, Valdés L. Management of parapneumonic pleural effusion in adults. *Arch Bronconeumol.* 1 dicembre 2015;51(12):637–46. doi:10.1016/j.arbr.2015.10.002
41. Kraus GJ. The split pleura sign. *Radiology.* aprile 2007;243(1):297–8. doi:10.1148/radiol.2431041658 PubMed PMID: 17392263.
42. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology.* aprile 1990;175(1):145–50. doi:10.1148/radiology.175.1.2315473 PubMed PMID: 2315473.
43. Marshall GB, Farnquist BA, MacGregor JH, Burrowes PW. Signs in thoracic imaging. *J Thorac Imaging.* marzo 2006;21(1):76–90. doi:10.1097/01.rti.0000189192.70442.7a PubMed PMID: 16538167.
44. Baber CE, Hedlund LW, Oddson TA, Putman CE. Differentiating empyemas and peripheral pulmonary abscesses: the value of computed tomography. *Radiology.* giugno 1980;135(3):755–8. doi:10.1148/radiology.135.3.7384467 PubMed PMID: 7384467.
45. Stark DD, Federle MP, Goodman PC, Podrasky AE, Webb WR. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. *AJR Am J*

- Roentgenol. luglio 1983;141(1):163–7. doi:10.2214/ajr.141.1.163 PubMed PMID: 6602513.
46. Coco R. L'ascesso polmonare e la polmonite in radiologia – Bald Mountain Science [Internet]. 16 aprile 2024 [citato 30 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.bmscience.net/blog/lascesso-polmonare-e-la-polmonite-in-radiologia/>
 47. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. *Radiology*. dicembre 1983;149(3):759–65. doi:10.1148/radiology.149.3.6647852 PubMed PMID: 6647852.
 48. Bomanji JB, Alorfi F, Algodayan S, Zumla A, Gupta N, Gulati P, et al. Imaging Modalities in Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 30 marzo 2026;a041827. doi:10.1101/cshperspect.a041827 PubMed PMID: 41912289.
 49. Mordant P, Pagès PB, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, Riquet M. Aspetti chirurgici della tubercolosi polmonare e dei micobatteri atipici. *EMC - Tec Chir Torace*. 1 novembre 2014;18(1):1–12. doi:10.1016/S1288-3336(14)68893-2
 50. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. giugno 1995;151(6):1700–8. doi:10.1164/ajrccm.151.6.7767510 PubMed PMID: 7767510.
 51. Pleural Effusion: Diagnostic Approach in Adults | AAFP [Internet]. [citato 22 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2023/1100/pleural-effusion.html>
 52. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J*. ottobre 2003;22(4):589–91. doi:10.1183/09031936.03.00017103a PubMed PMID: 14582908.
 53. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology*. ottobre 2019;24(10):962–71. doi:10.1111/resp.13673 PubMed PMID: 31418985.
 54. Martinez-Zayas G, Molina S, Ost DE. Sensitivity and complications of thoracentesis and thoracoscopy: a meta-analysis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31 dicembre 2022;31(166):220053. doi:10.1183/16000617.0053-2022 PubMed PMID: 36543349; PubMed Central PMCID: PMC9879342.
 55. Loddenkemper R. Thoracoscopy--state of the art. *Eur Respir J*. gennaio 1998;11(1):213–21. doi:10.1183/09031936.98.11010213 PubMed PMID: 9543295.
 56. Marchetti G, Pinelli V. Toracosopia medica. *Rassegna Patol DellApparato Respir*. 15 dicembre 2016;31:317–23. doi:10.36166/2531-4920-2016-31-74
 57. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural

mesothelioma. *Eur Respir J.* giugno 2020;55(6):1900953. doi:10.1183/13993003.00953-2019 PubMed PMID: 32451346.

58. Chu JY, Hollins S, Elsheikh A, Gerry S, Manoharan N, Zarganes-Tzitzikas T, et al. Pleural fluid neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and risk of one-year mortality in pleural infection. An observational, international, multicohort study (TORPIDS-3). *Eur Respir J.* 23 aprile 2026;2600113. doi:10.1183/13993003.00113-2026 PubMed PMID: 42025308.
59. Srinivasan A, Sivaramakrishnan M, Vallandramam P, Yadav P. Role of medical thoracoscopy in multiloculated effusions and empyema: Review of 52 cases. *Eur Respir J.* 30 ottobre 2015;46(suppl 59). doi:10.1183/13993003.congress-2015.PA2500
60. Madegedara D, Herath H. Descriptive analysis of thoracoscopic interventions in resource poor setting, Kandy, Sri Lanka. *Eur Respir J.* 8 novembre 2016;48(suppl 60). doi:10.1183/13993003.congress-2016.PA5051
61. Marchetti G, Valsecchi A, Indelicati D, Arondi S, Trigiani M, Pinelli V. Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion. *Chest.* aprile 2015;147(4):1008–12. doi:10.1378/chest.14-0637 PubMed PMID: 25188712.
62. Shojaee S, Lee HJ. Thoracoscopy: medical versus surgical—in the management of pleural diseases. *J Thorac Dis.* dicembre 2015;7(Suppl 4):S339–51. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.66 PubMed PMID: 26807282; PubMed Central PMCID: PMC4700382.
63. Kanellakis NI, Wrightson JM, Gerry S, Ilott N, Corcoran JP, Bedawi EO, et al. The bacteriology of pleural infection (TORPIDS): an exploratory metagenomics analysis through next generation sequencing. *Lancet Microbe.* aprile 2022;3(4):e294–302. doi:10.1016/S2666-5247(21)00327-X PubMed PMID: 35544066; PubMed Central PMCID: PMC8967721.
64. Braggio C, Todesco A, Arbelot C, Fourdrain A, D'Journo XB. Principi del drenaggio toracico. *EMC - Tec Chir - Chir Gen.* 1 novembre 2024;24(1):1–9. doi:10.1016/S1636-5577(24)49431-5
65. Moore PK, Hershberger DM, Barrett CD. Intrapleural Fibrinolytic Therapy: Past, Present, and Future. *Chest.* febbraio 2026;169(2):360–70. doi:10.1016/j.chest.2025.08.027 PubMed PMID: 40939931; PubMed Central PMCID: PMC12895336.
66. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med.* 3 marzo 2005;352(9):865–74. doi:10.1056/NEJMoa042473 PubMed PMID: 15745977.
67. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl*

J Med. 11 agosto 2011;365(6):518–26. doi:10.1056/NEJMoa1012740 PubMed PMID: 21830966.

68. Gonnelli F, Bonifazi M, Iommi M, Sediari M, Cirilli L, DiMarcoBerardino A, et al. Italian multicentre study on the management of pLeural infection and empyema: IMPLÉ study. *Respir Res.* 16 novembre 2025;26(1):322. doi:10.1186/s12931-025-03391-7 PubMed PMID: 41243095; PubMed Central PMCID: PMC12621359.
69. Marchetti G, Valsecchi A, Indellicati D, Arondi S, Trigiani M, Pinelli V. Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion. *Chest.* aprile 2015;147(4):1008–12. doi:10.1378/chest.14-0637 PubMed PMID: 25188712.
70. Corcoran JP, Psallidas I, Barker G, Sykes A, Hallifax RJ, Gleeson FV, et al. Reexpansion pulmonary edema following local anesthetic thoracoscopy: correlation and evolution of radiographic and ultrasonographic findings. *Chest.* agosto 2014;146(2):e34–7. doi:10.1378/chest.13-2989 PubMed PMID: 25091759.
71. Schieren M, Stoelben E, Weber J, Wappler F, Defosse J, working group of the German Thorax Registry. Postoperative Complications After Thoracic Surgery-An Analysis From the German Thorax Registry. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* settembre 2025;39(9):2377–83. doi:10.1053/j.jvca.2025.05.034 PubMed PMID: 40544099.
72. ResearchGate [Internet]. [citato 10 maggio 2026]. Figure 2 VATS decortication in pleural empyema stage II. a)... Disponibile su: https://www.researchgate.net/figure/ATS-decortication-in-pleural-empyema-stage-II-a-Pre-operative-CT-of-the-thorax-b-d_fig2_329338181
73. ResearchGate [Internet]. [citato 10 maggio 2026]. Figure 3 VATS decortication in pleural empyema stage III. a)... Disponibile su: https://www.researchgate.net/figure/ATS-decortication-in-pleural-empyema-stage-III-a-Pre-operative-CT-of-the-thorax-b-and_fig3_329338181
74. Corcoran JP, Psallidas I, Gerry S, Piccolo F, Koegelenberg CF, Saba T, et al. Prospective validation of the RAPID clinical risk prediction score in adult patients with pleural infection: the PILOT study. *Eur Respir J.* novembre 2020;56(5):2000130. doi:10.1183/13993003.00130-2020 PubMed PMID: 32675200.
75. Rahman NM, Kahan BC, Miller RF, Gleeson FV, Nunn AJ, Maskell NA. A Clinical Score (RAPID) to Identify Those at Risk for Poor Outcome at Presentation in Patients With Pleural Infection. *Chest.* aprile 2014;145(4):848–55. doi:10.1378/chest.13-1558
76. Mondoni M, Saderi L, Trogu F, Terraneo S, Carlucci P, Ghelma F, et al. Medical thoracoscopy treatment for pleural infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 20 aprile 2021;21(1):127. doi:10.1186/s12890-021-01492-9 PubMed PMID: 33879116; PubMed Central PMCID: PMC8056545.

77. Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B, Wood DE, Flum DR. Management of pleural space infections: A population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 febbraio 2007;133(2):346-351.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.09.038