



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Intesa, ai sensi dell'art. 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, sul documento recante "La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)".

Rep. Atti n. *87/CSR del 12 maggio 2016*

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 12 maggio 2016:

VISTA la legge 5 giugno 2003, n.131, che prevede, all'articolo 8, la possibilità per il Governo di promuovere la stipula di intese in questa Conferenza, dirette a favorire l'armonizzazione delle legislazioni, statale e regionale, od il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

CONSIDERATO che la Direttiva 2014/85/UE concernente la patente di guida, in relazione alle conoscenze scientifiche più avanzate sui rischi di infortunio e di incidente stradale attribuibili alla Sindrome delle Apnee Ostruttive Notturne (OSAS) ha inserito tale patologia nell'elenco delle malattie che possono comportare inidoneità alla guida;

RITENUTO di disporre di una visione comune sull'entità e rilevanza dell'impatto sulla salute derivante nel nostro Paese dall'OSAS e di pervenire ad un comune orientamento sulle misure che, compatibilmente con le risorse disponibili, possono essere adottate per una prevenzione efficace della malattia e delle sue complicanze;

VISTA la nota del 23 marzo 2016, diramata in data 30 marzo 2016, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso all'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza il documento in argomento, con contestuale convocazione di una riunione tecnica, nel corso della quale le Regioni hanno prodotto un documento di osservazioni, diramato con nota del nota del 27 aprile 2016;





Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

VISTA la nota del 2 maggio 2016, con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha trasmesso alle Regioni il testo definitivo del Ministero della salute che, pervenuto il 29 aprile 2016, ha recepito le richieste delle Regioni;

CONSIDERATO che, nel corso dell'odierna seduta di questa Conferenza, i Presidenti delle Regioni hanno espresso intesa sul documento in epigrafe;

SANCISCE INTESA

sul documento recante "La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)" che, allegato al presente atto (All. sub A), ne costituisce parte integrante.

IL SEGRETARIO
Antonio Naddeo



IL PRESIDENTE
On. ~~Avv.~~ Enrico Costa

ALL. A

**LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO
(OSAS)**



INDICE

1. Introduzione
2. Definizione
3. Epidemiologia
4. Costi diretti ed indiretti
5. Prevenzione
 - 5.1 Prevenzione primaria
 - 5.2 Prevenzione Secondaria
6. Proposta di modello di percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale
7. OSAS in pediatria
8. Proposte



1. Introduzione

La Sindrome dell'Apnea Ostruttiva nel Sonno (OSAS) rappresenta un grave e crescente problema sanitario, sociale ed economico con una prevalenza che in alcune fasce d'età è superiore al 20% sia per il sesso maschile che per quello femminile. Le ripercussioni della mancata diagnosi e del mancato trattamento di questa sindrome determinano sul piano sanitario e sociale:

- un diretto aumento della morbilità e della mortalità della popolazione affetta,
- un aumento dei costi sanitari dovuti sia al trattamento delle comorbilità cardiovascolari e metaboliche, sia all'elevato rischio di complicanze perioperatorie cui i soggetti OSAS sono esposti,
- una perdita di produttività imputabile ad un aumento delle giornate di assenza dal lavoro e ad una ridotta *performance* lavorativa,
- un maggior rischio di incidenti stradali ed infortuni sul lavoro.

L'OSAS è oggi riconosciuta come una delle cause più frequenti di eccessiva sonnolenza diurna (*Excessive Daytime Sleepiness* - EDS), e come tale individuata quale fattore o cofattore determinante o favorente in un rilevante numero di incidenti stradali e lavorativi.

La storia naturale dell'OSAS, se non precocemente diagnosticata e/o non adeguatamente trattata, come per altre patologie croniche, è caratterizzata dall'aggravarsi del quadro clinico anche a causa della comparsa delle diverse e frequenti comorbilità.

L'OSAS è una malattia di interesse multidisciplinare che necessita di azioni diagnostiche e terapeutiche coordinate tra diversi specialisti allo scopo di garantire un intervento ottimale e completo per le persone di tutte le età. Nonostante i miglioramenti degli ultimi anni, è ancora grande la distanza tra i bisogni di assistenza sanitaria della popolazione e l'offerta diagnostica e terapeutica necessaria per soddisfarli completamente.

Per promuovere la qualità dell'assistenza, la sicurezza delle cure, l'uso appropriato delle risorse bisogna costruire un sistema basato da un lato sull'integrazione tra i servizi ospedalieri, dall'altro sull'integrazione della rete ospedaliera con la rete dei servizi territoriali. L'obiettivo è quello di rendere più specifica la missione assistenziale affidata agli ospedali in modo da consentire a tutte le componenti di svolgere il proprio specifico e definito ruolo di "presa in carico", garantendo la qualità degli interventi e una maggiore specificità ai contesti sociali in cui sono radicati.

Il presente documento, partendo dall'analisi multifattoriale dei bisogni assistenziali e della disponibilità delle risorse, è stato elaborato tenendo presenti le linee guida e le raccomandazioni nazionali e internazionali ad oggi disponibili, nonché le competenze delle Regioni in materia di organizzazione dei servizi, la diversità e variabilità degli assetti regionali.



Obiettivo del documento è quello proporre una strategia organizzativa sostenibile, finalizzata all'individuazione di casi di OSAS misconosciuti nella popolazione attraverso fasi di interventi differenziate per assicurare una soddisfacente risposta ai bisogni di prevenzione ed assistenza delle persone affette da OSAS.

Tenuto conto delle diverse specificità e necessità nell'ambito dei percorsi diagnostici, terapeutici ed assistenziali dedicati il testo è stato suddiviso in età adulta e pediatrica.

2. Definizione

L'OSAS consiste in ricorrenti episodi durante il sonno di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) della faringe la cui causa è una qualsivoglia alterazione anatomica e/o funzionale delle vie aeree superiori. Le ripetute apnee ed ipopnee determinano uno sforzo respiratorio con riduzioni fasiche dei valori della saturazione ossiemoglobinica, fluttuazioni della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa sistemica e polmonare, frammentazione del sonno. L'ipossiemia intermittente ed i frequenti "arousal" (risvegli notturni anche non percepiti dal soggetto) determinati dall'OSAS, e disfunzioni metaboliche quali resistenza all'insulina, alterazioni della glicemia e diabete mellito tipo 2, dislipidemia, steatosi epatica ed obesità.

I fattori di rischio per OSAS sono le alterazioni anatomo-funzionali delle prime vie aeree superiori, l'obesità, il tabagismo, consumo di alcol, l'età, il sesso e la menopausa. L'OSAS soddisfa i criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la definizione di malattia cronica. Per porre diagnosi nell'adulto secondo la ICSD-2014 devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

- a. apnea-ipopnea index (AHI) di almeno 5 eventi/ora associato a segni/sintomi (eccessiva sonnolenza diurna, fatica, insonnia, russamento, disturbi respiratori notturni soggettivi, apnee osservate) o quadri medici e/o psichiatrici (ipertensione arteriosa, patologia coronarica, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca cronica, ictus, diabete, disfunzioni cognitive o disturbi dell'umore);
- b. AHI di almeno 15 eventi/ora, indipendentemente da altri segni/sintomi o quadri medici o psichiatrici.

Sulla base dell'AHI l'OSAS è definita di grado lieve (AHI compreso tra 5 e 14), moderato (AHI compreso tra 15 e 29), grave (AHI pari o superiore a 30). I criteri sopra richiamati hanno di fatto subordinato la sintomatologia al dato strumentale che documenta l'apnea ostruttiva. Per questo, ed anche in ragione delle sempre più convincenti evidenze sul rapporto causale tra apnea ostruttiva ed alterazioni metaboliche e cognitive, a loro volta causa delle diverse e frequenti comorbilità, si tende oggi ad utilizzare la definizione OSA in luogo di OSAS.



3. Epidemiologia

L'OSAS è una malattia estremamente frequente nella popolazione mondiale con rilevanti conseguenze sanitarie, sociali ed economiche. Ha inoltre significativi legami con altre patologie, delle quali costituisce un rilevante fattore di rischio.

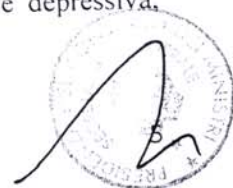
Per la popolazione italiana non esistono dati di prevalenza basati sugli attuali criteri diagnostici clinico-strumentali. I più recenti dati epidemiologici, ottenuti con polisonnografia in un'ampio gruppo di cittadini svizzeri di età compresa tra i 40 e gli 85 anni, indicano una prevalenza del 49,7% nel sesso maschile e del 23,4% in quello femminile. Pur essendo stato osservato che negli ultimi 20 anni l'incremento della prevalenza dell'OSAS è associato all'incremento della prevalenza e severità dell'obesità, tale patologia è significativamente presente anche in soggetti normopeso. La sua prevalenza aumenta dopo la menopausa ed ha valori stimati tra il 14 ed il 45% nella fase più avanzata della gravidanza. Nonostante l'OSAS sia estremamente frequente nella popolazione è stimato che il 75 - 80% di tali soggetti non siano identificati come pazienti OSAS.

La tabella 1 riassume l'indicazione di prevalenza dell'OSAS in popolazioni di entrambi i sessi ed omogenee per patologia diversa dall'OSAS. Tali dati identificano, per maschi e femmine, popolazioni ad elevato rischio per OSAS.

Tabella 1

Patologia	Prevalenza (%)
ipertensione arteriosa sistemica	23 - 30
ipertensione arteriosa sistemica farmaco resistente	65 - 83
malattia coronarica	30 - 38
scompenso cardiaco	12 - 26
fibrillazione atriale	32 - 49
stroke	58 - 72
diabete mellito tipo II	86
insufficienza renale	31 - 44
broncopneumopatia cronica ostruttiva	9 - 52

Studi recenti indicano che l'OSAS è associata anche con altre patologie croniche quali aritmie cardiache diverse dalla fibrillazione atriale, disturbi cognitivi e dell'umore, sindrome depressiva, insonnia, asma bronchiale, insufficienza renale, neoplasie e steatosi epatica.



L' OSAS incide negativamente sulla qualità della vita e sullo stato sociale del paziente e dei suoi familiari. Ciò accade già negli anni che precedono la diagnosi e peggiora con la naturale progressione di malattia. Nella valutazione del rischio per mancata o tardiva diagnosi e per la mancata aderenza al trattamento, devono essere presi in considerazione il contesto sociale, lavorativo e familiare.

4. Costi diretti ed indiretti

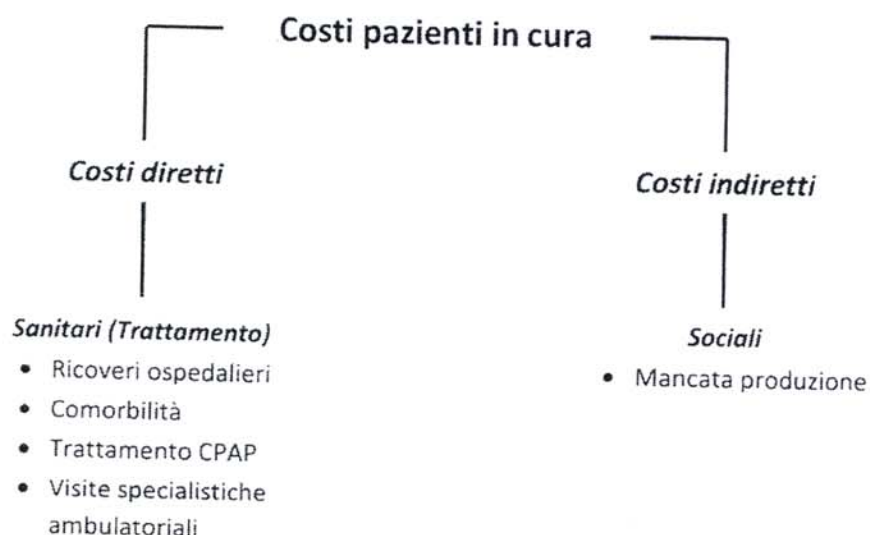
Dai dati della letteratura, e da studi caso-controllo, si evince che i pazienti con OSAS, già negli anni precedenti alla diagnosi, utilizzano maggiormente i servizi sanitari e necessitano di più ricoveri ospedalieri rispetto alla popolazione generale.

I costi dell'OSAS possono essere suddivisi in due macro categorie:

- costi sanitari diretti: che riguardano diagnosi e trattamento della patologia (visite, esami diagnostici, terapie) e delle sue comorbilità;
- costi non sanitari o indiretti genericamente denominati come costi sociali.

Le seguenti tabelle sintetizzano le diverse implicazioni economiche relative ai pazienti in cura per OSAS ed ai costi da mancata prevenzione.

Popolazione OSAS



Popolazione OSAS

Costi da mancata prevenzione

Per mancato trattamento e
per incidenti (stradali,
domestici, sul lavoro e nel
tempo libero)

Costi diretti

Sanitari

- Comorbilità
- Ricoveri ospedalieri
- Visite specialistiche ambulatoriali
- Diagnostica strumentale
- Farmaci
- Cure
- Riabilitazione

Costi indiretti

Sociali

- Mancata produzione
- Danno alle persone (invalidità)
- Danni materiali
- Altri costi



La quota dei costi sanitari totali si attesta intorno al 55% dei costi complessivi, per un importo stimabile intorno ai 2,9 miliardi di euro, per la maggior parte legati al trattamento delle comorbilità (cardiovascolari, metaboliche, renali, depressione, etc), mentre solo una piccola percentuale è da attribuire alla diagnosi e al trattamento specifico dell'OSAS. Si stima infatti che i costi sanitari diretti, relativi a diagnosi e trattamento della patologia (visite, esami diagnostici, terapie), incidano solo per il 6% sui costi totali, mentre i costi sanitari dovuti ad un mancato riconoscimento e mancata prevenzione delle comorbilità, incidono per il 49% dei costi totali. I costi non sanitari, per il restante 45% dei costi totali, risultano così ripartiti:

- incidenti automobilistici (24%),
- incidenti sul lavoro (12%),
- perdita di produttività (9%).

In tali percentuali non risultano compresi i costi sociali esistenziali, rappresentati da un peggioramento della qualità di vita e quanto a questo consegue (inclusi maggiori divorzi, ripercussioni familiari, etc).

5. Prevenzione

Numerosi elementi della letteratura scientifica di settore evidenziano che un investimento in interventi di prevenzione, purché basati sull'evidenza scientifica, costituisce una scelta vincente capace di contribuire a garantire, nel medio e lungo periodo, la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

Una corretta prevenzione dell'OSAS risulta imprescindibile per conciliare un'ottimale assistenza sanitaria con una spesa pubblica sostenibile.

Un impegno programmato per la prevenzione primaria dell'OSAS (tramite l'eliminazione o il controllo dei fattori di rischio) e per la prevenzione secondaria e terziaria delle conseguenze e delle malattie ad essa associate potrebbe avere un notevole impatto sulla salute pubblica.

L'attenzione deve essere focalizzata sulla prevenzione, riducendo i fattori di rischio a livello individuale e agendo in maniera sistemica per rimuovere le cause che impediscono ai cittadini scelte di vita salutari. Sono noti diversi fattori che aumentano il rischio di sviluppare la malattia, alcuni di essi modificabili (fumo di sigaretta, sovrappeso/obesità, sedentarietà e abuso di alcool) con una efficace promozione della salute. Per altri non modificabili (età, genere, menopausa e familiarità) la prevenzione può intervenire per ritardare o eliminare la comparsa di comorbilità.



5.1 Prevenzione primaria

La prevenzione primaria, attraverso azioni finalizzate alla informazione sui rischi e la sensibilizzazione della popolazione all'adozione di sani stili di vita, continua ad essere l'arma più efficace per combattere questo tipo di patologie. A questo scopo l'Italia, con DPCM del 4 maggio 2007, si è dotata del programma strategico "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari", mirato a promuovere la salute come bene collettivo, attraverso la condivisione delle responsabilità fra i cittadini e la collettività. Il programma prevede un approccio "intersettoriale" agli obiettivi di salute, attraverso azioni condivise fra le istituzioni e i protagonisti della società civile e del mondo produttivo, per la prevenzione delle malattie croniche attraverso il contrasto ai quattro principali fattori di rischio (scorretta alimentazione, inattività fisica, tabagismo ed abuso di alcol). Una corretta alimentazione associata ad un incremento dell'attività fisica quotidiana inducono una marcata riduzione delle condizioni predisponenti l'OSAS.

Nell'ambito della prevenzione lo strumento fondamentale di pianificazione è rappresentato dal Piano Nazionale della Prevenzione (PNP), che fissa gli obiettivi e gli strumenti di prevenzione da declinare a livello regionale nei Piani attuativi Regionali.

Gli obiettivi e le strategie del PNP si rifanno anche all'*Action Plan* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2013-2020 che prevede di ridurre il carico di malattia prevenibile, di disabilità e conseguente mortalità prematura dovuto alle patologie croniche principalmente attraverso la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio modificabili e l'orientamento dei sistemi sanitari verso la prevenzione e il controllo delle patologie croniche e l'equità di accesso ai servizi.

Per la prevenzione dell'OSAS sono raccomandati accertamenti specialistici che dovrebbero essere attivati in tutti i casi in cui il medico curante evidenzia un possibile ostacolo delle vie respiratorie, ad esempio in caso di alterazioni antropometriche del massiccio facciale e delle prime vie aeree nell'adulto e di ipertrofia delle tonsille o delle adenoidi in età pediatrica (vedi capitolo OSAS in Pediatria), o di alterazioni antropometriche del massiccio facciale e della prime vie aeree nell'adulto. Obiettivo della prevenzione primaria è quello di raggiungere e mantenere il profilo di rischio favorevole (basso rischio) nella popolazione generale.

5.2 Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria si sostanzia nella diagnosi precoce della sindrome per consentire un tempestivo approccio terapeutico. Per garantire un soddisfacente rapporto costo/risultati, essa deve essere rivolta elettivamente alla popolazione a maggiore rischio, che deve essere individuata in occasione di visite mediche in soggetti che presentano uno o più sintomi sentinella, cui possono



associarsi una o più comorbilità, oppure facciano parte di una categoria lavorativa considerata a rischio.

6. Proposte di strategie per la realizzazione di un modello diagnostico terapeutico per l'OSAS.

La gestione del paziente OSAS in ragione della cronicità, della frequente presenza di importanti comorbilità, della compartecipazione attiva e strutturata del medico di medicina generale e di differenti specialisti, è riconducibile all'approccio del *Chronic Care Models* (CCM).

Il modello assistenziale di riferimento per l'OSAS, organizzativamente proponibile con una riorganizzazione dei servizi, può essere rappresentato dalla realizzazione sul territorio di una rete ambulatoriale multidisciplinare, con specialisti esperti nella diagnosi e cura dell'OSAS, funzionalmente connessa ad una struttura sanitaria a valenza territoriale regionale o interregionale di riferimento, dotata di risorse strumentali idonee ad ospitare pazienti provenienti dal territorio per i quali la rete territoriale multidisciplinare abbia individuato i casi richiedenti un ambiente protetto per attuare/proseguire diagnosi e/o terapie.

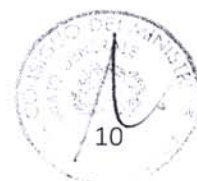
L'ospedale, quale struttura sanitaria di riferimento della rete ambulatoriale territoriale, deve poter assolvere alla funzione specifica di gestione delle problematiche assistenziali dei soggetti affetti da patologia ad insorgenza acuta e con rilevante compromissione funzionale, ovvero di gestione di attività programmabili che richiedono un *setting* tecnologicamente ed organizzativamente articolato e complesso per rispondere in maniera adeguata ai bisogni dei pazienti con problemi di salute caratterizzati da acuzie e gravità.

Il percorso clinico-assistenziale di un paziente con sospetta OSAS comprende 3 momenti:

- diagnosi,
- scelta terapeutica,
- follow-up.

Diagnosi

La diagnosi strumentale si basa sull'individuazione degli episodi di apnea-ipopnea che si possono verificare per ora di sonno, mediante monitoraggio cardiorespiratorio completo e/o polisonnografia. Nei casi di difficile diagnosi, di difficile interpretazione, di particolare gravità clinica e/o caratterizzati da una complessa comorbilità, lo strumento diagnostico è rappresentato dalla polisonnografia.



Terapia

La scelta terapeutica deve essere il frutto di una concorde valutazione da parte degli specialisti organizzativamente coinvolti nel servizio ambulatoriale specialistico per la gestione e presa in carico dei casi di OSAS, che tenga conto dell'accettazione e dell'aderenza del paziente verso l'opzione terapeutica proposta. Le opzioni terapeutiche principali sono rappresentate da:

- programma educativo e terapia comportamentale (ad esempio controllo del peso corporeo),
- trattamento con pressione positiva (Positive Airway Pressure - PAP),
- dispositivi odontoiatrici di avanzamento mandibolare ,
- chirurgia otorinolaringoiatrica o maxillo-facciale.

Con l'individuazione della scelta terapeutica risulta necessaria contestualmente l'individuazione della figura specialistica di riferimento per il follow-up, che, consta di controlli periodici finalizzati al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

1. verifica dell'efficacia del trattamento prescritto;
2. verifica dell'aderenza al trattamento;
3. ricerca e correzione delle eventuali cause della scarsa aderenza al trattamento;
4. introduzione delle eventuali modifiche del trattamento.

Il persistere della sonnolenza e/o della presenza di fatica (astenia) in un soggetto in trattamento ottimale, deve comportare un approfondimento diagnostico adeguato.

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale

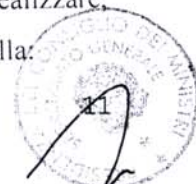
Fase 1. Formulazione del sospetto clinico di OSAS e selezione dei soggetti da inviare alle strutture specialistiche ambulatoriali per conferma diagnostica strumentale e trattamento dell'OSAS

Setting: ambulatorio medico

Target: soggetti positivi per segni/sintomi sentinella; popolazioni con comorbidità ad elevata prevalenza di OSAS; categorie lavorative ad alto rischio di infortunio;

Attori: medico di medicina generale (MMG); medico competente (in ambito lavorativo); medici specialisti; odontoiatri;

Azione: formulazione del sospetto clinico di OSAS tramite anamnesi mirata ed invio del paziente alla struttura specialistica ambulatoriale multidisciplinare. L'anamnesi mirata consiste nel realizzare, preferibilmente in presenza del coniuge/partner, la ricerca dei seguenti sintomi/segni sentinella:



- russamento abituale (tutte le notti, da almeno 6 mesi), in particolare se di tipo intermittente
- apnee riferite dal coniuge/partner,
- eccessiva sonnolenza diurna (*Excessive Daytime Sleepiness*) (in particolare sonnolenza durante attività che richiedono un costante grado di attenzione quali per esempio conversare, guidare, mangiare),
- *fatigue* (astenia marcata),
- segni (obesità, micrognatia e/o retrognatia, elevata circonferenza del collo).

L'inquadramento anamnestico può avvalersi di questionari specifici, quale per esempio il questionario di Berlino.

Fase 2. Conferma diagnostica, trattamento e follow-up (monitoraggio)

Setting: territorio

Target: soggetti provenienti da popolazioni a rischio e/o con anamnesi mirata positiva per sospetta OSAS

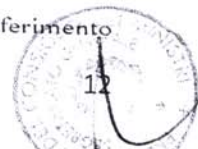
Attori: rete multidisciplinare polispecialistica includente almeno neurologo, otorinolaringoiatra, pneumologo con competenze specifiche inerenti l'OSAS.

Azioni:

- ricerca clinico-anamnestica di comorbidità (con particolare riguardo alla valutazione di quelle indicate in tabella 1) e/o patologie associate con eventuale consultazione di altre figure specialistiche,
- valutazioni antropometriche: indice di massa corporea, circonferenza del collo,
- studio anatomo-funzionale delle prime vie aeree: micro e/o retrognatia; valutazione con studio anatomo-funzionale delle vie aeree superiori; valutazione della sonnolenza con scala di Epworth e/o test di Osler (*Oxford sleep resistance test*),
- valutazione della fatica (astenia) con Fatigue Assessment Scale (FAS) e/o *Sleepiness-Wakefulness Inability and Fatigue Test* (SWIFT),
- scelta della metodica di diagnosi strumentale,
- scelta terapeutica da adattare alle caratteristiche del singolo paziente.

Fase 3. Eventuali approfondimenti diagnostici e interventi terapeutici richiedenti il ricovero

Setting: Struttura sanitaria a valenza territoriale regionale o interregionale di riferimento, funzionalmente connessa alla rete ambulatoriale specialistica per OSAS. Detta struttura sanitaria deve essere adeguata ad ospitare pazienti con un grado di complessità non approcciabile con i criteri descritti alla fase 2. La definizione e l'organizzazione delle strutture ospedaliere deve fare riferimento



a criteri e standard definiti dalla specifica normativa vigente tra cui da ultimo il decreto 2 aprile 2015, n.70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" (GU Serie Generale n.127 del 4-6-2015).

7. OSAS in Pediatria

I disturbi della respirazione durante il sonno con ostruzione parziale prolungata (ipopnea) e/o ostruzione intermittente completa (apnea) delle vie aeree superiori, che interrompono i normali *patterns* del sonno", determinano il russamento notturno abituale, le pause respiratorie prolungate, lo sforzo respiratorio, il respiro orale diurno e notturno e i problemi neuro-comportamentali dell'OSAS pediatrico. Nelle ore diurne può verificarsi raramente sonnolenza; per lo più il bambino presenta iperattività e la severità del disturbo correla con difficoltà nell'apprendimento e minore capacità di attenzione. L'OSAS in età pediatrica si differenzia dall'OSA negli adulti in quanto le apnee sono spesso-riconducibili ad ipertrofia adeno-tonsillare. Il russamento abituale (≥ 3 notti /settimana), è definito come una condizione nella quale al russamento non si associano apnea ostruttiva, risvegli notturni frequenti o alterazione degli scambi gassosi.

Epidemiologia

L'OSAS pediatrica si verifica in tutte le età, dall'epoca neonatale a quella adolescenziale. I tassi di prevalenza variano con gli studi in base ai criteri di inclusione dei pazienti e ai criteri polisunnografici utilizzati. Si stima comunque che la prevalenza di OSAS in età pediatrica vari tra il 2% ed il 5,7%. Il russamento abituale è più comune, e si verifica con una prevalenza variabile tra 3 e 12% nei bambini in età prescolare.

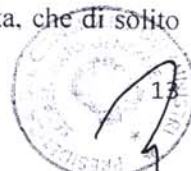
Conseguenze e complicanze dell'OSAS

Il russamento e l'OSAS non trattati possono essere causa di grave morbilità.

I 3 principali meccanismi responsabili delle complicanze sono rappresentati da:

1. ipossiemia intermittente,
2. *arousal* (micro-risvegli) che possono essere associati all'evento ostruttivo e frammentano il sonno,
3. variazioni delle pressioni intratoraciche determinate dagli sforzi respiratori.

L'OSAS è accompagnata da una infiammazione sistemica con liberazione di radicali liberi, citochine pro infiammatorie e attivazione del sistema simpatico. Il complesso network che si crea, è responsabile delle complicanze neuro cognitive, cardiovascolari e metaboliche ed i danni risultano correlati alla severità e durata della malattia. Può essere presente un ritardo di crescita, che di solito



viene recuperato dopo adeno-tonsillectomia. Anche l'ipertensione arteriosa e le alterazioni delle funzioni cardiocircolatorie, se presenti, migliorano o regrediscono dopo adeguato trattamento.

L'OSAS che compare in età pre-scolare, se non trattata, può indurre deficit di apprendimento non reversibili.

L'obesità infantile può essere associata all'OSAS e può aggravarne il quadro; anche in questo caso il trattamento dell'OSAS sembra migliorare il quadro metabolico.

Costi

Studi relativamente recenti hanno evidenziato un aumento del 200% nell'utilizzo dei servizi sanitari (riferiti ai giorni di ricovero, consumo di farmaci e numero di accessi al dipartimento di emergenza) da parte di bambini con OSAS rispetto al gruppo di controllo per tutte le età.

Da tali studi emerge che la gravità dell'OSAS si correla direttamente con i costi annuali totali ed è indipendente dall'età.

Altri studi hanno evidenziato che il totale dei costi annuali di assistenza sanitaria risulta ridotto di un terzo per bambini con OSAS sottoposti ad adenotonsillectomia. Ciò risulta dalla riduzione del numero di nuovi ricoveri, del numero di accessi al pronto soccorso, dal consumo di farmaci. Sotto il profilo dei costi sanitari diretti per la diagnosi, è stato studiato anche il rapporto costo/beneficio dell'utilizzo di metodiche diagnostiche semplificate per la diagnosi di OSAS confrontandoli con la PSG (*gold standard* per la diagnosi).

Diagnosi clinica

La diagnosi di OSAS si avvale di criteri clinici e strumentali.

I dati anamnestici che il pediatra deve riconoscere sono:

- russamento abituale (≥ 3 notti /settimana),
- sforzo respiratorio durante il sonno,
- gasping/ respiro rumoroso nasale/ episodi di apnee,
- enuresi (soprattutto secondaria; enuresi dopo almeno 6 mesi di continenza),
- dormire in posizione seduta o con il collo iperesteso,
- cianosi,
- cefalea al risveglio,
- sonnolenza diurna,
- deficit di attenzione e iperattività,
- disturbo dell'apprendimento.

Punti chiave esami clinici:

-La visita pediatrica di routine dovrebbe sempre indagare le abitudini del sonno e l'eventuale presenza di russamento notturno, sforzi respiratori o pause respiratorie.

-Il russamento e il respiro orale sono i sintomi maggiori più indicativi di OSAS

-L'esame fisico deve prendere in considerazione la presenza di ipertrofia adenotonsillare, la pervietà nasale, i disformismi craniofacciali o anomalie dell'oro-rino-faringe, deficit dell'accrescimento staturponderale, obesità.

-Lo *sleep clinical record* può essere utile ad integrare le informazioni anamnestiche con l'obiettività.

-La storia clinica e l'esame fisico hanno l'unico scopo di individuare i soggetti che dovranno proseguire l'iter diagnostico.

-La valutazione otorinolaringoiatrica (ORL) deve essere accompagnata da fibroscopia delle vie aeree superiori.

-La valutazione ortodontica e maxillo-faciale deve essere sempre presa in considerazione.

La valutazione clinica si basa su:

- perdita o aumento di peso.
- ipertrofia adenotonsillare.
- facies adenoidea.
- micrognazia / retrognazia.
- palato ogivale.
- scarso accrescimento.
- ipertensione arteriosa.

Per una valutazione clinico anamnestica sono consigliati questionari e/o schede di valutazione cliniche dedicate. Utile l'uso dello *Sleep Clinical Record (SCR)*, basata su tre *items*: esame obiettivo, sintomi soggettivi e storia clinica, comprendente anche aspetti comportamentali come iperattività e disattenzioni (Allegato 1).

Combinando tutti questi elementi, uno score positivo (≥ 6.5), con sensibilità dello 96.05% ed una specificità del 67%, aumenta la probabilità di diagnosticare l'OSAS dell'89%. Con uno score negativo (<6.5) invece si ottiene una probabilità di diagnosticare l'OSAS solo nel 14% dei casi.

L'esame fisico dovrà prendere in considerazione la presenza di ipertrofia adenotonsillare, la pervietà nasale, i dismorfismi craniofacciali, le anomalie dell'orofaringe (malocclusioni dentali e contrazione del mascellare), il deficit dell'accrescimento staturò-ponderale, l'obesità. (Allegato 1).

Attraverso la storia clinica e l'esame fisico sono individuati i soggetti da sottoporre ad esami strumentali.

I bambini con OSAS a seconda del fattore di rischio predominante alla base del disturbo respiratorio possono essere classificati in :

- fenotipo "Classico" (bambino con ipertrofia adenotonsillare, con o senza malocclusione dentale e scheletrica);
- fenotipo "tipo Adulto" caratterizzato da obesità ed associato o meno ad aspetti del fenotipo classico;
- fenotipo "congenito" (con anomalie quali retrognazia, micrognazia o alterazioni cranio facciali associate a sindromi genetiche quali Pierre Robin, S. di Down, etc.).

In base al fenotipo identificato il bambino verrà poi indirizzato verso l'iter terapeutico più appropriato (figura 1).

Aspetti clinici rilevanti nel bambino da 0 a 24 mesi di vita

Nei primi due anni di vita i bambini con OSAS presentano come sintomi prevalenti il russamento notturno ed il respiro rumoroso, seguiti da apnee notturne, movimenti frequenti durante il sonno, respirazione orale e risvegli frequenti.

I fattori di rischio per l'OSAS in questa fascia di età sono prevalentemente:

- anomalie cranio facciali,
- sindromi genetiche,
- acondroplasia,
- ostruzione nasale (infezioni respiratorie virali, atopia e atresia delle coane),
- ostruzione laringea (laringomalacia, paralisi delle corde vocali congenita),
- malattie neurologiche (paralisi cerebrale, atrofia muscolare spinale),
- reflusso gastroesofageo,
- dopo i 6 mesi di vita prendere in considerazione l'ipertrofia adeno-tonsillare.

Valutazione/Diagnosi Strumentale

- registrazione video domiciliare,
- pulsossimetria notturna,
- monitoraggio cardiorespiratorio,
- polisonnografia Abbreviata (Nap),
- polisonnografia standard notturna.

In presenza di dati clinico-anamnestici e strumentali che evidenziano un quadro di OSAS grave, l'intervento di adenotonsillectomia, qualora indicato, non è procrastinabile. Si considera OSAS grave in età pediatrica la presenza di dati clinici o pulsossimetrici (Mc Gill grado IV) o poligrafici con un AHI >10.

Registrazione video domiciliare

La registrazione video domiciliare durante il sonno può rappresentare un test di screening valido per indirizzare i bambini ad una diagnosi di OSAS.

Punti chiave diagnosi strumentale:

-La pulsossimetria notturna è un valido strumento diagnostico e quando positiva si può porre la diagnosi di OSAS e decidere il piano terapeutico in assenza di polisonnografia.

-La pulsossimetria gode, inoltre, di basso costo, semplicità di esecuzione e di un valore predittivo positivo pari al 97% per l'OSAS grave. Tuttavia tale tecnica risulta non idonea per la diagnosi dei disordini ostruttivi con ipoventilazione non associati ad ipossemia e può essere inficiata da artefatti tecnici, quindi non conclusiva per i diversi disturbi respiratori nel sonno.

-In caso di esame negativo o inconcludente e in caso di persistenza dei sintomi il paziente dovrà essere seguito nel tempo e dove possibile eseguire una poligrafia (monitoraggio cardiorespiratorio) e/o polisonnografia.

-La polisonnografia standard notturna soddisfa tutti gli obiettivi di diagnosi di OSAS.

-I bambini affetti da disturbi respiratori nel sonno devono essere presi in cura da personale esperto nella diagnosi e cura dell'OSAS, dal pediatra informato e in questo ambito, in prima istanza.

-Il pediatra dovrebbe poter far riferimento a centri di assistenza multidisciplinari.

-Nei casi complessi e/o in casi di bambini ad alto rischio (età, comorbidità, severità della patologia) si deve fare riferimento a centri specialistici.



Pulsossimetria notturna

La pulsossimetria notturna è un valido strumento diagnostico quando mostra un pattern caratterizzato da cluster di desaturazioni fasiche.

Le registrazioni pulsossimetriche permettono di valutare la presenza di pattern suggestivi di OSAS e la severità di malattia secondo lo score di McGill.

Polisonnografia standard notturna

Il *gold standard* diagnostico per l'OSAS in età pediatrica è la polisonnografia. Con questo termine si intende comunemente la registrazione contemporanea e in continuo durante la notte di parametri funzionali atti a definire gli eventi cardiorespiratori in relazione alle varie fasi del sonno.

Polisonnografia Abbreviata (Nap)

La valutazione di un sonnellino pomeridiano di un bambino con sospetta OSAS tende a sottostimare la prevalenza e la severità dell'OSAS. Il valore di tale esame, quindi, è puramente indicativo e di primo *screening* e la sua negatività non esclude la presenza di apnee ostruttive.

Monitoraggio cardiorespiratorio

Questa metodica di monitoraggio permette la valutazione degli eventi cardiorespiratori ma non permette la valutazione degli eventi neurologici o la valutazione dell'architettura del sonno.

L'aggiunta della misurazione dell'End-tidal CO₂ e di una videoregistrazione rendono la poligrafia più accurata e di uso pratico nelle valutazioni di routine di OSAS.

8. Proposte di strategie per la realizzazione di un modello diagnostico terapeutico per l'OSAS.

Fase 1. Formulazione del sospetto clinico di OSAS e selezione dei soggetti da inviare alle strutture specialistiche ambulatoriali per conferma diagnostica strumentale e trattamento dell'OSAS

Setting: ambulatorio pediatra di libera scelta (PLS).

Target: soggetti positivi per segni/sintomi sentinella.

Attori: PLS.



Azione: formulazione del sospetto clinico di OSA tramite anamnesi mirata ed invio del paziente alla struttura specialistica ambulatoriale multidisciplinare e multiprofessionale.

Fase 2. Conferma diagnostica, trattamento e follow-up monitoraggio

Setting: territorio.

Target: soggetti provenienti da popolazioni a rischio e/o con anamnesi mirata positiva per sospetta OSAS.

Attori: rete multidisciplinare e multiprofessionale includente pediatra con competenze specifiche inerenti l'OSAS, otorinolaringoiatra, ortodontista, fisioterapista/logopedista, nutrizionista.

Azioni: conferma diagnostica, trattamento e monitoraggio attraverso esecuzione di:

- pulsossimetria,
- rinoscopia,
- terapia medica,
- ortodonzia,
- terapia miofunzionale.

Fase 3. Eventuali approfondimenti diagnostici e interventi terapeutici richiedenti il ricovero

Setting: struttura sanitaria a valenza territoriale regionale o interregionale di riferimento, funzionalmente connessa alla rete ambulatoriale specialistica per OSAS. Detta struttura sanitaria deve essere adeguata ad ospitare pazienti con un grado di complessità non approcciabile con i criteri descritti alla fase 2. La definizione e l'organizzazione delle strutture ospedaliere deve fare riferimento a criteri e standard definiti dalla specifica normativa vigente tra cui da ultimo DECRETO 2 aprile 2015, n. 70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" (GU Serie Generale n.127 del 4-6-2015).

Nella figura 1 viene riportato l'algoritmo per i percorsi diagnostici clinico-strumentali e terapeutici.

Percorso diagnostico-terapeutico

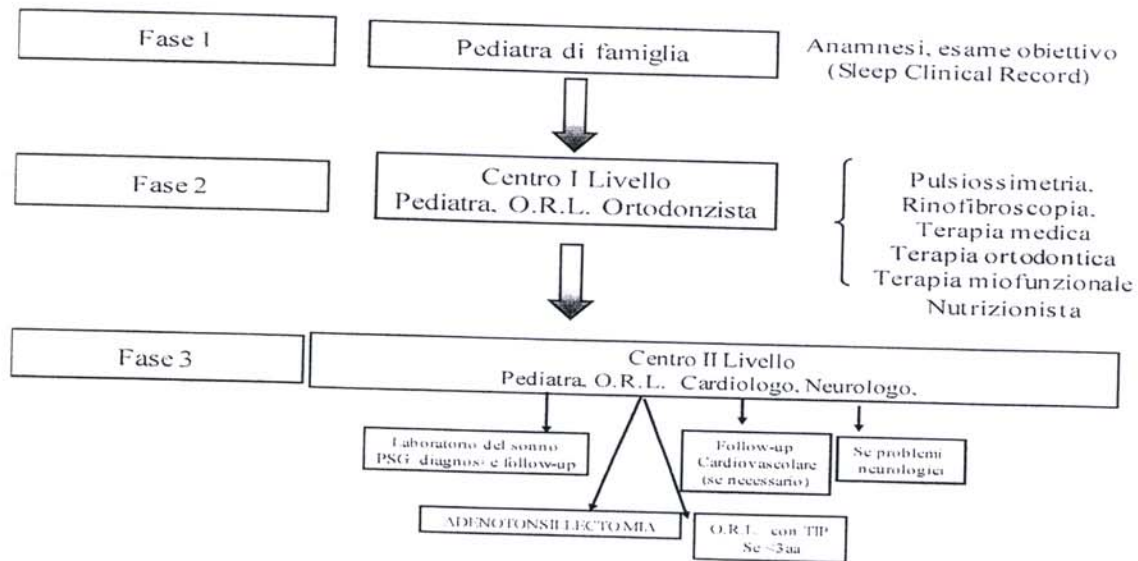


Figura 1. Percorso diagnostico- terapeutico.

Terapia

Dal momento che l'eziopatogenesi dei disturbi respiratori nel bambino è multifattoriale, anche l'approccio diagnostico terapeutico deve essere multifattoriale ed interdisciplinare. I cardini della terapia dell'OSAS ad oggi sono rappresentati da terapia medica, terapia chirurgica con asportazione delle adenoidi e delle tonsille, terapia ortodontica, terapia riabilitativa miofunzionale e terapia con dispositivi a pressione positiva (CPAP).

Terapia medica

La terapia medica è utile nelle cure dell'OSAS, è di aiuto nell'attesa di interventi terapeutici come l'adenotonsillectomia, la terapia ortodontica o l'adattamento all'applicazione di CPAP.

Punti chiave terapia:

-La terapia medico-farmacologica si giova di antinfiammatori per via nasale mediante doccia nasale o spray. . è di ausilio agli altri trattamenti.

-La terapia chirurgica con intervento di adenotonsillectomia rappresenta la prima scelta nei bambini con OSAS severo con ipertrofia adenotonsillare.

-I casi più severi, identificati su base clinica e/o strumentale, devono essere sottoposti all'intervento chirurgico nel più breve tempo possibile.

-La terapia ortopedico-ortodontica è utile in bambini con malocclusione, palato ogivale, e OSAS non grave

-Il trattamento con CPAP deve essere considerato in casi non responsivi ad altri trattamenti e deve essere prescritta in sede di monitoraggio cardiorespiratorio o polisonnografia.

-I bambini devono essere rivalutati periodicamente con indagini clinico strumentali

La CPAP non può essere proposta in caso di ostruzione nasale.

Le cavità nasali vanno mantenute deterse e funzionanti.

L'uso degli steroidi e delle soluzioni di lavaggio vanno somministrate per doccia nasale o per spray.

Terapia Chirurgica

La terapia chirurgica con intervento di adenotonsillectomia (AT) rappresenta la prima scelta nei bambini con OSAS severo ed ipertrofia adenotonsillare. La sua efficacia nel miglioramento della qualità di vita è molto elevata. Un miglioramento a breve-medio termine è rilevabile anche per quanto concerne il rendimento scolastico e la riduzione di terapie farmacologiche, nonché le comorbilità. In presenza di comorbilità l'AT rappresenta una prima tappa del programma terapeutico: in questi casi è necessario prevedere un follow-up strumentale post-chirurgia per selezionare eventuali soggetti da avviare ad ulteriori trattamenti.

L'indicazione chirurgica deve essere posta sulla base di criteri clinici e strumentali.

L'intervento di semplice adenoidectomia è inefficace nel controllo delle apnee e sconsigliabile dato l'elevato rischio di reintervento soprattutto nei pazienti di età inferiore ai 3 anni per le frequenti recidive.

Nei casi di ipertrofia della tonsilla linguale con espressività clinica anche a seguito di pregressa AT l'approccio trans orale mediante chirurgia robotica rappresenta il *gold standard*.

Gli interventi ricostruttivi maggiori e le distrazioni ossee sono la terapia d'elezione nelle alterazioni morfostrutturali nelle sindromi di Apert, di Cruzon e di Pierre Robin e altre sindromi congenite.

Tutti i bambini che vengono indirizzati ad intervento di adenotonsillectomia perché affetti da OSAS devono essere considerati a più alto rischio chirurgico, rispetto ai bambini nei quali l'indicazione non sia per disturbi respiratori del sonno (DRS), per la possibilità di una maggior incidenza di complicanze respiratorie. I fattori di rischio da individuarsi pre-operatoriamente e da seguire con particolare attenzione peri-operatoriamente e in fase post-chirurgica sono:

l'età inferiore a 3 anni; la gravità dell'OSAS; le anomalie strutturali o del tono muscolare delle vie aeree superiori (anomalie cranio facciali, patologie neuromuscolari, obesità); le complicanze cardiache legate alla fatica respiratoria; le infezioni delle vie aeree.

Per la gestione post-operatoria dei bambini con età fino ai 3 anni con OSAS è indispensabile far riferimento alle LG ISS marzo 2008 che prevedono il ricovero e l'intervento in strutture dotate di terapia intensiva e in grado di assistere pazienti in età pediatrica.



Terapia ortodontica

La terapia ortopedica-ortodontica è in grado di ridurre i sintomi e di modificare la storia naturale dell'OSAS. Questo tipo di trattamento può essere integrato sia con la terapia medica sia con la terapia chirurgica.

Terapia miofunzionale

La riabilitazione miofunzionale orofacciale è consigliata nel residuo di malattia dopo terapia (AT e terapia ortodontica, circa 60%). La terapia miofunzionale deve essere utilizzata prima, dopo o contestualmente agli altri trattamenti.

Terapia con dispositivi a pressione positiva

La terapia non invasiva con pressioni positive continue per via nasale (nCPAP) o con pressioni ventilatorie a due livelli (BiPAP) ha lo scopo di mantenere pervie le vie aeree, impedendone il collasso, nei pazienti gravi e nei soggetti nei quali la terapia medica o chirurgica non è realizzabile o ha dato risultati insoddisfacenti.

La nCPAP è efficace e ben tollerata in più dell'80% dei pazienti con OSAS grave, soprattutto in bambini con anomalie craniofacciali e disordini neurologici ed obesi.

La prescrizione di terapia a pressione positiva è subordinata alla valutazione della pervietà nasale e alla identificazione della pressione terapeutica minima efficace, valutabile in corso di polisonnografia o monitoraggio cardiorespiratorio.

In allegato sono riportati l'algoritmo terapeutico in base all'età ed il fenotipo di paziente con OSAS e utili schede valutative.



Figura 2. Percorso terapeutico nel bambino con OSAS.

ETÀ	FENOTIPO	SEVERITÀ DRS		
		RUSSAMENTO PRIMARIO (AHI<1)	OSAS MINIMA-LIEVE (AHI 1-5)	OSAS MODERATA-SEVERA (AHI >5)
≤ 3 anni	Classico "Ipertrofia adenotonsillare" (con o senza malocclusione)	Terapia medica	Terapia medica n-CPAP	Adenotonsillectomia Terapia medica
	Congenito "anomalie craniofacciali"	Terapia medica	Terapia medica n-CPAP	Adenotonsillectomia Terapia medica Chirurgia maxillo facciale
≥ 4 anni	Classico Con difetto ortodontico	Terapia ortodontica Terapia medica Terapia miofunzionale	Terapia ortodontica Terapia medica Terapia miofunzionale	Terapia chirurgica Terapia ortodontica Terapia medica Terapia miofunzionale n-CPAP
	Classico senza difetto ortodontico	Terapia medica Terapia miofunzionale	Terapia medica Terapia miofunzionale	Terapia chirurgica Terapia medica n-CPAP Terapia miofunzionale
	Adulto "obeso" (con o senza malocclusione, con o senza ipertrofia adenotonsillare)	Dieta Terapia medica Terapia miofunzionale	Dieta Terapia medica Terapia chirurgica Terapia ortodontica n-CPAP	n-CPAP Dieta Terapia medica Terapia miofunzionale Terapia chirurgica Terapia ortodontica

Rivalutazione multidisciplinare entro almeno tre mesi dall'intervento terapeutico



Allegato 1. Scheda di valutazione clinica Sleep clinical record

Nome: _____ Cognome _____

Età ____ Kg ____ Cm ____ BMI ____ percentile BMI

Durata dei sintomi, età di esordio: _____

Quadro clinico stabile o peggioramento del DRS: _____



NASO

- 1) Presenza di deviazione del setto nasale: SI NO descrizione _____
- 2) Turbinati Nasali Inferiori: I II III
- 3) Presenza di Secrezioni: SI NO
- 4) Mucosa nasale: Pallida Iperemia
- 5) Cartilagini alari ipotoniche: SI NO
- 6) Ipotonia muscoli Orbicolari Sup./Inf: SI NO
- 7) Naso insellato: SI NO
- 8) Valutazione pervietà mediante manovra di compressione narice controlaterale:

G. Liistro ERJ 2003

Negativo=0

Da lieve a Severa=1

Narice Ds: Neg. Lieve Moderata Severa

Narice Sn: Neg. Lieve Moderata Severa

Ostruzione Abituale

OCCLUSIONE

1) Classi di Angle:

I=0

II,III=2

I Classe (Normo occlusione)

II Classe (Retrognatico)

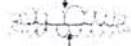
III Classe (Prognatico)

2) Morso (Rapporto sul piano verticale)

Aperto (openbite)

Profondo (deepbite)

Crociato (Crossbite)



3) Presenza Overjet: *overjet*

4) Palato Ogivale I II NO

OROFARINGE

1) Grading ipertrofia tonsillare:

I,II= 0

III, IV= 2

I II III IV



2) Friedman Palate Position:

I,II= 0

III, IV= 2

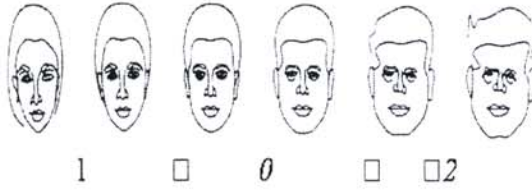
I II III IV



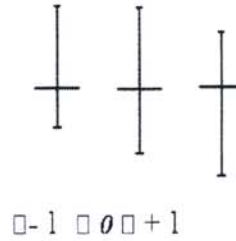
VOLTO

1) Dimensione Orizzontale (> 4 anni)

FENOTIPO:



2) Dimensione Verticale



2. Brouillette ** (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Technical Report: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Pediatrics 2002)

Frequenza settimanale di A apnee (0=no; 1=si) e S russamento (0=no; 1=si), D sonno agitato (0=mai; 1=occasionalmente; 2= spesso; 3=sempre)

$1.42D + 1.41A + 0.71S - 3.83 = \dots\dots\dots$

0: <-1

0.5: ≥ -1 e ≤ 2.55

0.5 punti se presente almeno uno di altri disturbi NPI

- movimenti arti inferiori
- anomalie EEG
- sonnolenza diurna
- cefalea mattutina

1 punto se S DAG (basta la positività di uno dei due test, a ciascuna domanda dello SDAG) Positivo (≥ 6)

SDAG positivo = 1 punto

SDAG negativo = 0 punti

	0 punti	2 punti
RESPIRO ORALE (ipotonia cartilagini alari, ipotonia m. orbicolari, rinolalia)		
Valutazione della pervietà nasale + Ostruzione nasale		
Deviazione del setto nasale		
Grading tonsillare		
Occlusione scheletrica		
Friedmann		
Palato Ogivale		
Fenotipo (dim. orizzontale e verticale)		

	0 punti	0,5 punti
Brouillette score		
Altri sintomi		

	0 punti	1 punti
ADHD Rating Scale		

PUNTEGGIO TOTALE : _____

Superamento delle criticità connesse alla scarsa conoscenza dell'OSAS quale malattia cronica. Azioni proposte:

- istituire registri di patologia per OSAS.
- avviare campagne di informazione rivolte alla popolazione.
- avviare attività di informazione/formazione nei confronti degli operatori sanitari.
- assicurare una adeguata offerta didattica inerente la patologia nel percorso formativo post laurea e nel triennio di formazione specifica della medicina generale.
- adeguare il sistema DRG alle procedure diagnostico e terapeutiche specifiche della patologia.
- tenere conto delle necessità connesse all'OSAS nei futuri aggiornamenti del "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera".

