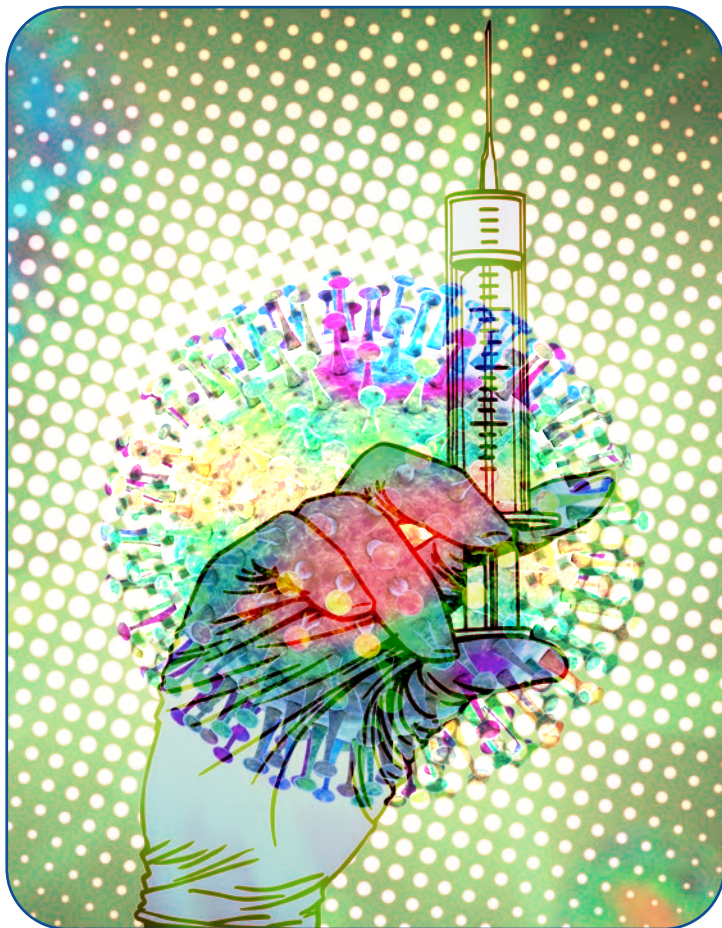




- 36 LTOT in BPCO**
Vecchie-nuove evidenze e innovazione tecnologica
A. Melani
- 48 Vaccini anti-COVID-19 per tutti in emergenza**
G. Monaco
- 51 Impatto del tipo e del *burden* di fibrillazione atriale sugli eventi tromboembolici**
G.M. Tortora, F.A.M. Brasca, F.L. Canevese,
M.C. Casale, G.L. Botto
- 62 Appropriatazza diagnostica e terapeutica in asma e BPCO. Ruolo della Medicina Generale**
F. Bove, L. Merone, V. Russo, A. Scamardella, A. Scilla,
M. Smaldone, V. D'Agostino, A. Casciotta, F. De Michele
- 71 L'assist della Fisioterapia Respiratoria nel paziente candidato al trapianto polmonare**
M. Genco

REVOLUTION
in Asma

Rivalutazione delle conoscenze
per verificarne i paradigmi

Verificare i fattori che influenzano l'applicazione delle più autorevoli Linee guida e dei Documenti Internazionali per l'asma

NICE - National Institute for Health and Care Excellence - 2017 - 2020

NHLBI-EPR - National Heart, Lung, and Blood Institute - Expert Panel Report - 2007 - 2020

BTS/SIGN - British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network - 2019

GINA - Global Initiative for Asthma - 2019

Una sfida che 400 Medici Chirurghi, tra Pneumologi, Allergologi e Medici di Medicina Generale, hanno deciso di intraprendere, per realizzare la più grande ed estesa ricerca scientifica intesa a valutare il "divario" tra teoria e pratica clinica nell'asma

Un innovativo percorso dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Italian Thoracic Society, accreditato ECM (Provider Accreditato Standard AIPO 5079) che attesta 35 Crediti Formativi ECM nel corso del 2021

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 r.a. - Fax +39 02 66790405
segreteria@aiporiche.it - www.aiporiche.it



Il programma formativo REVOLUTION in Asma è sostenuto
con la sponsorizzazione non condizionante di



Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 102 | Primavera 2021

Direttore Responsabile | Giuseppe Insalaco (PA)

Redazione | Raffaele Antonelli Incalzi (RM), Giuseppe Balconi (MB), Gianluca Botto (Garbagnate Milanese - MI), Filippo Bove (Monte di Procida - NA), Antonella Caminati (MI), Francesca Chiominto (Nemi - RM), Maurizio Cortale (TS), Renato Cutrera (RM), Fabrizio Dal Farra (Bassano del Grappa - VI), Fausto De Michele (NA), Maria Elisa Di Cicco (PI), Davide Elia (MI), Paola Faverio (MB), Giovanni Maria Ferrari (TO), Ilaria Ferrarotti (PV), Chiara Finotti (MI), Maddalena Genco (Cassano delle Murge - BA), Sonia Ghizzi (Veruno - NO), Noemi Grassi (Garbagnate Milanese - MI), Cesare Gregoretti (PA), Anna Lo Bue (PA), Salvatore Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Andrea Melani (SI), Giandomenico Nollo (TN), Silvia Novello (Orbassano - TO), Roberto Parrella (NA), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (Conegliano - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Nicola Alessandro Scichilone (PA), Antonio Starace (NA), Andrea Toccaceli (AN), Massimo Torre (MI), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zuccatosta (AN)

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

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

Relazioni esterne e pubblicità | SINTEX EDITORIA
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
direzione@sintexservizi.it

Stampa | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

Pubblicazione di SINTEX SERVIZI S.r.l. - Milano

© 2021 SINTEX SERVIZI S.r.l. - Tutti i diritti riservati.

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

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

Direzione, redazione e amministrazione | SINTEX EDITORIA
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
editoria@sintexservizi.it

Abbonamenti | Abbonamento annuale: € 70,00
Modalità bonifico: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano
Filiale 01894, piazza De Angeli 2
IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885
Indicare nella causale nome, cognome, recapiti e-mail e telefonico dell'abbonato/a.

PNEUMORAMA è spedita in abbonamento postale.

Garanzia di riservatezza | L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati, sia in modalità cartacea sia in modalità elettronica. È possibile richiedere gratuitamente cancellazione o rettifica ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. 196/2003 (e successive modificazioni) scrivendo a privacy@sintexservizi.it.

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

Chiuso in Redazione nel mese di aprile 2021

www.sintexservizi.it



sintex

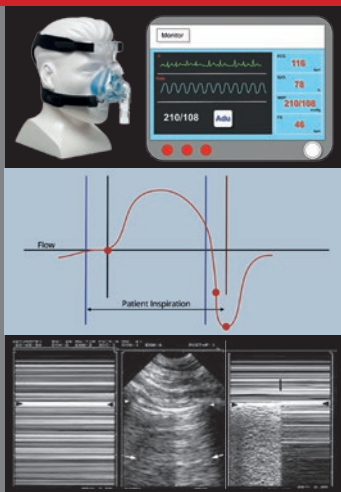
Un modo nuovo di comunicare in Sanità

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

*Dall'anamnesi all'ecografia del torace,
dalla ventilazione non-invasiva al monitoraggio clinico*

Andrea Bellone
Guido Caironi
Massimiliano Etteri
Giorgio Gadda
Roberto Rossi
Luca Mellace
Stefano Binda

sintex
EDITORIA



NUOVA EDIZIONE

Il presente volume nasce dal lavoro teorico-pratico di un gruppo di operatori sanitari impegnati in diversi Dipartimenti d'Emergenza e che, nel corso degli anni, hanno messo a frutto la loro esperienza sul campo condividendo competenze diverse e promuovendo formazione in tutta Italia.

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente

catapultato nel *triage* di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono di fronte a un paziente che entra per "fame di aria" e chiede disperatamente di essere aiutato a respirare. L'intrecciarsi di un percorso sia induttivo che deduttivo nella presentazione dei diversi scenari operativi del paziente dispnoico, per cui ogni caso è sempre diverso dagli altri, costituisce un valore aggiunto di come sia stato impostato il contenuto educativo del testo il quale fonde, in modo sapiente, la medicina basata sull'evidenza con quella basata sull'esperienza. Ringrazio gli Autori per aver scritto questo volume e aver voluto così trasmettere la loro pluriennale esperienza a chi già lavora, o si appresta a farlo, nel campo della medicina critica respiratoria.

Raffaele Scala

U.O. Pneumologia e UTIP

Azienda Usl Toscana sud est - P.O. San Donato, Arezzo

EDITORE: Sintex Editoria | PAGINE: 108 | PREZZO: € 24,00 | ISBN: 978-88-943312-2-6
FORMATO: 15 x 21 cm | RILEGATURA: brossura

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A: editoria@sintexservizi.it

Sintex Servizi S.r.l. | via A. da Recanate, 2 | 20124 - Milano | T. +39 02 66790460 | www.sintexservizi.it

EDITORIALE	<i>Pneumorama</i> nello scenario della futura comunicazione scientifica G. Insalaco	5
	Al passo con l'evoluzione della Medicina C. Zerbino	7
LA SCHEDA	Idee nuove per la Medicina... ma non troppo C. Zerbino	8
CHIRURGIA TORACICA	Toracostomia. Come evitare la contaminazione da aerosol nei pazienti COVID-19 M. Cortale, S. Lovadina, A. Arbore	11
PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA	Sedazione in broncoscopia flessibile Ruolo dello pneumologo interventista N. Corcione, A. Pecoraro, L. Moccia, P. Martucci, G. Failla	14
MEDICINA INTERNA	Ferro e scompenso cardiaco: <i>Iron is hot</i> P.F. Ballerini	19
ONCOLOGIA	Impatto e gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nei malati di tumore al polmone C. Cecchi, A. Samuelli, A. Audisio, S. Novello, E. Capelletto	23
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	OSA e COVID-19: quali indicazioni dalla letteratura? A. Lo Bue	28
MALATTIE RARE DEL POLMONE	Le malattie rare polmonari e la rete ERN-LUNG I. Ferrarotti	32
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	LTOT in BPCO Vecchie-nuove evidenze e innovazione tecnologica A. Melani	36
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Il ruolo della HFOT nel trattamento dell'insufficienza respiratoria da polmonite SARS-CoV-2 associata M. Porzio	40
PEDIATRIA	Le ricadute in Pneumologia pediatrica dello <i>tsunami</i> COVID-19 M.E. Di Cicco, R. Cutrera	44
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA	Vaccini anti-COVID-19 per tutti in emergenza G. Monaco	48
CARDIOLOGIA	Impatto del tipo e del <i>burden</i> di fibrillazione atriale sugli eventi tromboembolici G.M. Tortora, F.A.M. Brasca, F.L. Canevese, M.C. Casale, G.L. Botto	51
GERIATRIA	La NIV nel paziente anziano A. Zito, A. Greco	57
MEDICINA GENERALE	Appropriatezza diagnostica e terapeutica in asma e BPCO Ruolo della Medicina Generale F. Bove, L. Merone, V. Russo, A. Scamardella, A. Scilla, M. Smaldone, V. D'Agostino, A. Casciotta, F. De Michele	62
NOTE DI BIOETICA	La verità nel pensiero moderno (<i>Terza parte</i>) F.M. Zambotto	67
LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA	L' <i>assist</i> della Fisioterapia Respiratoria nel paziente candidato al trapianto polmonare M. Genco	71
OLTRE IL RESPIRO	Atto di Respiro S. Lo Bue	75
#INNOVAZIONELETTROMEDICALE	La terapia ad Alto Flusso Optiflow™ di Fisher & Paykel	78
	Resmon Pro V3. Le Oscillazioni Forzate rese semplici	79
	L'uomo è un bersaglio epsosomico	80



E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria.

Astral ha posto le basi per un nuovo capitolo nella ventilazione Life Support.

Dall'impostazione iniziale all'uso quotidiano, Astral offre libertà e sicurezza terapeutica per migliorare la qualità della vita. Astral è stato progettato per garantire la massima compliance ed efficienza, offrendo un'ampia gamma di modalità terapeutiche per pazienti adulti e pediatrici e, al tempo stesso, l'eccellenza nella ventilazione a perdite e a valvola in modalità invasiva e non invasiva in grado di adattarsi con successo al percorso e all'evoluzione terapeutica dei pazienti.

E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria. E' tempo di pensare a ResMed.

Astral™

www.resmed.com infoitaly@resmed.com

ResMed

Pneumorama nello scenario della futura comunicazione scientifica

Giuseppe Insalaco

Abbiamo iniziato un nuovo anno. Solitamente l'inizio del nuovo porta con sé progettualità, programmazione, propositi. Ma le perdite, le rinunce, le scelte difficili, la preoccupazione costante, l'indeterminatezza del futuro, i colori delle nostre Regioni che nulla hanno di luce, sono un fardello pesante per la nostra energia psichica. Siamo stanchi. Bisogna però appellarsi a tutta la forza e resilienza necessarie per andare avanti. La campagna vaccinale è più lenta delle nostre speranze, ma rimane il risveglio da questo incubo, come la scienza e la ricerca gli unici argini possibili di un fiume che riprenderà a scorrere. Dal 1° gennaio 2021 la Redazione di *Pneumorama* mi affida la Direzione e rinnova il suo *panel*: un impegno in una fase cruciale della comunicazione scientifica, in cui la selezione delle informazioni, la costruzione e condivisione di nuovi modelli organizzativi e operativi post-pandemia diventano

fondamentali per il futuro della Medicina e della sanità.

Un ringraziamento particolare ad Antonio Schiavulli per la sua dedizione, passione e competenza, che hanno condotto *Pneumorama* a essere una rivista con ampi orizzonti scientifici e di elevato valore socio-culturale.

Le tematiche COVID-19 relate trattate in questo numero riguardano spunti di carattere comportamentale e tecnico su come evitare la contaminazione da aerosol nei pazienti COVID-19 in corso di Toracostomia, l'impatto e la gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nei malati di tumore al polmone, la relazione tra OSA e COVID-19. Ancora, Il ruolo della *high-flow-nasal cannula oxygen therapy* (HFOT) nel trattamento dell'insufficienza respiratoria da polmonite SARS-CoV-2 e le ricadute in Pneumologia del COVID-19 in età pediatrica. Inoltre, verrà fatta un po' di chiarezza sui vaccini anti-COVID-19.

Nell'ambito di una personalizzazione della terapia, importante il contributo

dedicato alla *competence* di gestione della sedazione in broncoscopia flessibile. Interessante il contributo dedicato alle raccomandazioni della European Society of Cardiology sulla ricerca di anemia e carenza di ferro nei soggetti con scompenso cardiaco e, nell'ambito delle malattie polmonari rare, l'importanza di una rete di riferimento a livello europeo. Inoltre, sono approfondite tematiche riguardanti vecchie e nuove evidenze della LTOT nella BPCO, lo stato dell'arte e le prospettive cliniche della fibrillazione atriale e i fenomeni tromboembolici. Altri argomenti di grande interesse sono la NIV nel paziente anziano, l'appropriatezza diagnostica e terapeutica in asma e BPCO, nonché

la Fisioterapia Respiratoria nel paziente candidato al trapianto polmonare. Sempre stimolante il nostro spazio *Note di bioetica* sulla verità nel pensiero moderno. Concludiamo con lo spazio *Oltre il respiro* dedicato al mare, nell'augurio e nell'attesa di respirare presto, osservandolo, come donne e uomini liberi.

Uomo libero, sempre tu amerai il mare!

*Il mare è il tuo specchio; contempli la tua anima
nell'infinito volgersi delle sue onde,
e il tuo spirito non è un abisso meno amaro*

CHARLES BAUDELAIRE

L'Homme et la mer in *I Fiori del male*



Al passo con l'evoluzione della Medicina

Carlo Zerbino

La Sanità e il bisogno di salute avranno un peso differente dopo la pandemia da COVID-19.

Non possiamo stare a guardare senza fare; la comunità scientifica deve interrogarsi e contribuire in prima persona con risposte efficaci per accompagnare l'evoluzione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

E noi non stiamo a guardare.

La Redazione di *Pneumorama* affida la Direzione dal 1° gennaio 2021 al Dottor Giuseppe Insalaco, già Direttore Scientifico della Rivista, in qualità di Direttore Responsabile.

Il nuovo Direttore Responsabile assume un impegno in una fase cruciale della comunicazione scientifica, quella in cui la selezione delle informazioni e la condivisione di modelli operativi diventa importante per il futuro del SSN e per le scelte che

Editore per caso, Sintex Servizi S.r.l., Milano
azienda@sintexservizi.it



jamesgroup

si dovranno compiere in questa direzione.

Un ringraziamento ad Antonio Schiavulli per l'impegno profuso con passione e competenza volto a far diventare *Pneumorama* una rivista con ampi orizzonti scientifici e punto di riferimento della comunità medica.

A Giuseppe, ad Antonio e alla Redazione tutta un caloroso in bocca al lupo per il nuovo impegno e un ringraziamento per la passione che dimostrano nel loro lavoro.

Idee nuove per la Medicina... ma non troppo

Carlo Zerbino

Abbiamo bisogno di idee nuove per la Medicina e, in essa, di nuovi paradigmi per il rapporto che intercorre tra medico e paziente.

Siamo nel 1059 quando Rodolfo Malacrona, un nobile normanno, visitando la Città di Salerno, sosteneva di non trovare alcuno che fosse in grado di tenergli testa nella scienza medica tranne una nobilissima donna assai colta: «donna filosofa di nome Trotula, che visse a lungo e che fu assai bella in gioventù e dalla quale i medici ignoranti traggono grande autorità e utili insegnamenti e ci svela una parte della natura delle donne. Una parte può svelarla come la provava in sé; l'altra perché, essendo donna, tutte le donne rivelavano più volentieri a lei che non a un uomo ogni loro segreto pensiero e le aprivano la loro natura».¹

Rodolfo Malacrona parlava di Trotula de' Ruggiero, nata a Salerno, presumibilmente intorno al 1030, vissuta nella sua città e morta, rimpianta da tutti, nel 1097.

Trotula è la prima donna medico e scienziata d'Europa. La prima donna a scrivere di Medicina delle donne. Era nata nella colta e laica Salerno all'epoca governata da Roberto d'Altavilla – detto il Gui-

scardo, Duca di Puglia e Calabria e Signore di Sicilia – presso una delle famiglie nobili della città, i de' Ruggiero, famosi per la donazione di parte dei loro beni per la costruzione del Duomo di Salerno.

Il Mezzogiorno d'Italia è pieno di conflitti armati tra Arabi, Bizantini e Normanni che sono la riprova di una grande contaminazione culturale. Trotula è figlia di questa contaminazione, ma anche di una grande tradizione: quella della Scuola medica che esiste a Salerno almeno dal IX secolo. Parte di questa tradizione è rappresentata dalle *mulieres salernitanae*, donne che studiano e praticano la Medicina.

Trotula è pienamente inserita in questa tradizione: insegna ed è a capo di una *équipe* di donne che fa ricerca e opera con un medico clinico, soprattutto nel campo della Ginecologia, disciplina che letteralmente inaugura. La nostra è un'autorità anche nella cosmesi, che affrontata con approccio scientifico, seppur relativo alla scienza dell'XI secolo, ovviamente.

Lei ha due idee forti, che propone in tutti i libri che le vengono attribuiti: *De passionibus mulierum curandarum* (Sulle malattie delle donne), *De curis mulierum* (Sulla cura delle donne), *De ornatu mulierum* (Sulla cosmesi delle donne) e *Practica secundum*

Trotam (La pratica secondo Trotula).

La prima idea è che la Medicina delle donne (e degli uomini) si deve fondare sulla prevenzione. E nella prevenzione delle malattie l'igiene è fondamentale. La seconda è che la Medicina – per azione dei medici – non deve occuparsi solo delle malattie, ma deve occuparsi del benessere complessivo della persona, fisico e psichico.

Pensiamo a queste due idee nell'oggi e a come, con la crisi nata per la pandemia da coronavirus (COVID-19), l'importanza di misure di igiene adeguate sia uno degli strumenti indispensabili per prevenire la trasmissione del virus. Quante volte abbiamo dovuto ascoltare che il lavaggio delle mani con sapone o disinfettante a base di alcool è fondamentale per proteggersi dal COVID-19 e da altri virus respiratori, poiché, di frequente, il contagio del virus da una persona all'altra avviene attraverso le mani? Eppure, nonostante il monito di Trotula de' Ruggiero, ancora oggi l'igiene e la prevenzione non sono concetti universalmente accolti, tant'è che l'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU), a mano a mano che i servizi sanitari dei Paesi colpiti da COVID-19 si trovavano a dover rispondere efficacemente al coronavirus, ha segnalato quanto lavarsi le mani adeguatamente sia ancora più importante per prevenire patologie respiratorie e diarroiche comuni.

Tuttavia, nei Paesi meno sviluppati, ancora non esiste un accesso generalizzato all'acqua potabile e agli altri servizi igienico-sanitari di base che servirebbero per prevenire e controllare la diffusione di patologie respiratorie come il COVID-19.

Il 40% della popolazione mondiale, circa tre miliardi di persone, non ha impianti igienici per il lavaggio delle mani nelle proprie case, mentre nel 47% delle scuole manca l'infrastruttura necessaria per la-



varsi le mani con acqua e sapone, cosa che riguarda 900 milioni di bambini e bambine in età scolare.

Per quanto riguarda il benessere complessivo della persona, altra idea geniale di Trotula de' Ruggiero, chi esercita la Medicina non deve occuparsi della «condizione di prosperità garantita da un ottimo livello di vita e da vantaggi equamente distribuiti»², ma dovrebbe occuparsi del benessere (da ben-essere = “stare bene” o “esistere bene”) che è uno stato che coinvolge tutti gli aspetti dell'essere umano e caratterizza la qualità

della vita di ogni singola persona. «È certamente vero che, nel determinare il benessere delle persone, gli aspetti quantitativi [...] contano, ma insieme a essi contano anche gli stati soggettivi e gli aspetti qualitativi della condizione umana». Così dichiarava il Presidente della Repubblica Giorgio Napolitano al Meeting di Rimini del 2011.³

Ora è chiaro che abbiamo bisogno di idee nuove per rigenerare, nel post-pandemia, il rapporto con la Medicina e, attraverso essa, quello che intercorre tra medico e paziente.

Le idee forti di Trotula de' Ruggiero hanno valore ancora oggi e ancor di più se poste nella valutazione complessiva di quanto l'umanità abbia perso negando alle donne – per quasi un millennio – l'accesso alla pratica medica, così come in molti

altri campi. Una importanza maggiore soprattutto se riusciamo a cogliere il valore prospettico della pandemia sia come universalità dell'assistenza sanitaria, che non può più essere derogata e di cui non si può più fare a meno, sia come impegno assunto dai diversi Governi nell'attuare un miglioramento complessivo del nostro Servizio Sanitario Nazionale.

Bibliografia

- 1) THOMASSET CA. *Placide et timéo ou Li secrés as philosophes*. In: BERTINI F, CARDINI F, LEONARDI C, ET AL. *Medioevo al femminile*. Roma-Bari: Laterza, 1989.
- 2) SERIANNI L, TRIFONE M (a cura di). *Il Devoto-Oli 2010. Vocabolario della lingua italiana*. Firenze: Le Monnier, 2009.
- 3) Presidenza della Repubblica. Intervento del Presidente Napolitano al Meeting per l'amicizia fra i popoli. Rimini, 21 agosto 2011. <http://presidenti.quirinale.it/elementi/Continua.aspx?tipo=Discorso&key=2246>.

ACQUISTA
UNA COPIA



FORMATO: 15x21 cm
EDITORE: Sintex Editoria
PAGINE: 188
ISBN: 978-88-943312-1-9
RILEGATURA: brossura
PREZZO: € 24,00

Il volume illustra gli attuali standard di cura del paziente adulto con Fibrosi Cistica secondo le più recenti ricerche scientifiche e linee guida per il trattamento della malattia.

PAOLO PALANGE

UOC Medicina Interna e
 Disfunzioni Respiratorie,
 UOS Fibrosi Cistica Adulti,
 Policlinico Umberto I,
 Sapienza Università di Roma

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A:
editoria@sintexservizi.it

sintex
 EDITORIA

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
 ☎ +39 02 66790460 - ✉ editoria@sintexservizi.it
 🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU   

Toracostomia

Come evitare la contaminazione da aerosol nei pazienti COVID-19

Maurizio Cortale
Stefano Lovadina
Alessia Arbore

Le procedure mediche e chirurgiche che creano aerosol rappresentano un importante problema a causa delle possibili infezioni da SARS-CoV-2 per i pazienti e gli stessi operatori sanitari. La trasmissione per via aerea del coronavirus 2 (SARS-CoV-2), l'agente eziologico della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), avviene sia attraverso goccioline respiratorie (generalmente $> 5 \mu\text{m}$) sia attraverso goccioline di aerosol (generalmente $< 5 \mu\text{m}$) espettorate da individui infetti.¹ Rispetto alle goccioline di grandi dimensioni, che vengono rapidamente trascinate verso il basso dalla gravità, le particelle di aerosol possono rimanere sospese nell'aria per un'ora o più. Sul tema delle procedure generatrici di aerosol, non esistono raccomandazioni ufficiali complete. Nel caso della toracostomia esistono alcune pubblicazioni che offrono spunti di carattere comportamentale e tecnico. Proprio sull'aspetto tecnico alcuni Autori hanno sperimentato il ricorso a filtri HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) per la riduzione

della contaminazione ambientale degli aerosol generati dalla toracostomia su pazienti con COVID-19. Tale manovra è in genere eseguita da chirurghi ma spesso anche da medici del Pronto Soccorso, rianimatori, pneumologi e anche radiologi. Alcuni Autori sostengono che la toracostomia, già di per sé pericolosa per il paziente, può diventare rischiosa a sua volta per gli operatori a causa della potenziale contaminazione. Per questi motivi, alcuni suggeriscono di affidarla a operatori esperti possibilmente organizzati in appositi *team* dedicati. È noto, tuttavia, che proprio a causa del COVID-19 la disponibilità dei medici è spesso limitata per cui tale proposta, per quanto auspicabile, è spesso in concreto difficilmente realizzabile. Resta comunque il fatto che un operatore esperto è più veloce nell'esecuzione della manovra con conseguente minor tempo di esposizione al potenziale contagio e con maggior garanzia di una buona esecuzione.

Attualmente non esistono dati specifici in letteratura sui pericoli di contaminazione di un operatore esposto al COVID-19 durante la manovra della toracostomia, ma



è ragionevole immaginare quali essi siano per cercare di evitarli.

In linea generale, sappiamo che il polmone del paziente con COVID-19 contiene un alto numero di virus, molti di più di altri organi³, e quindi ogni comunicazione tra il polmone o il cavo pleurico con l'esterno rappresenta un potenziale pericolo di diffusione. Nel caso della toracostomia, e in particolare per lo pneumotorace, particelle di aerosol possono rapidamente diffondersi dal cavo pleurico nell'ambiente se non convogliate in spazi chiusi o filtrate con appositi filtri di cui i più noti sono certamente gli HEPA. "Con il termine filtro HEPA (dall'inglese *High Efficiency Particulate Air filter*) si indica un particolare sistema di filtrazione a elevata efficienza di fluidi (liquidi o gas). È composto da foglietti filtranti di microfibre (generalmente in borosilicato) assemblati in più strati, separati da setti in alluminio. I foglietti filtranti in microfibra hanno il compito di bloccare le particelle solide inquinanti (o particolato)

presenti nella corrente fluida da trattare".²

Akhtar e coll.³ per valutare i rischi di infezione collegati alla toracostomia hanno studiato, in condizioni di laboratorio, il drenaggio pleurico collegato a una valvola ad acqua. Questo sistema utilizzato per lo pneumotorace è responsabile dell'espulsione di aerosol e goccioline più grandi attraverso un'apertura di sfianto nell'ambiente circostante.

Per lo studio, sono stati utilizzati due sistemi di drenaggio di cui uno dotato di filtro antivirale montato sull'apertura di sfianto. Il filtro antivirale utilizzato era un filtro usa e getta di un ventilatore con efficienza di filtrazione > 99,99% (filtro respiratorio Clear-Guard™ 3, Intersurgical Ltd). Per dimostrare la riduzione dell'emissione di aerosol in uscita dal sistema di raccolta del drenaggio, Akhtar e coll. hanno diluito 1 gr. di fluoresceina in 500 mL di acqua del sistema di raccolta dotato di valvola ad acqua. Con una carta nera avvicinata allo sfianto del sistema e usata come sfondo fotografico hanno dimostrato che il filtro antivirale effettivamente tratteneva le particelle di aerosol. Le goccioline di aerosol apparivano come punti fluorescenti solo nel sistema sprovvisto di filtro. Gli stessi Autori ammettono, tuttavia, che l'esperimento è stato condotto in condizioni statiche di laboratorio utilizzando un flusso di ossigeno in entrata di 5L al minuto e per sole 2 ore. In realtà sappiamo che la perdita aerea è variabile per ogni paziente così come la permanenza del drenaggio che di regola viene mantenuto in sede per giorni. Questa simulazione, inoltre, non era stata studiata né per la velocità del flusso né per la dimensione delle particelle di aerosol espulse. Tuttavia, il risultato ha dimostrato la possibilità concreta di ridurre l'aerosol generato da un paziente con COVID-19

utilizzando un filtro antivirale *disposable* presente in commercio.

Certamente un filtro HEPA non può risolvere tutti i problemi legati a una potenziale contaminazione. Per questo motivo, Gedik e Alar⁴ suggeriscono accorgimenti per ridurre l'aerosol prodotto dalla toracostomia su paziente COVID-19 che tengano conto sia di comportamenti più generali e tecnici sia dell'utilizzo dei filtri sopra menzionati. Essi suggeriscono, infatti, che la procedura sia eseguita con tempi veloci in un ambiente il meno contaminante possibile. Per esempio, riorganizzando l'attrezzatura necessaria alla toracostomia al di fuori della stanza del paziente o collocando in posizione centrale la borsa contenente gli strumenti necessari per la toracostomia (per esempio, Unità di Terapia Intensiva Chirurgica e/o Unità COVID-19). In questo modo chiunque può accedere facilmente alla borsa che dovrebbe però essere rifornita dopo ogni utilizzo. Altre raccomandazioni riguarderebbero:

- ▶ il ricorso a stanze con pressione negativa evitando l'ingresso di personale non essenziale per almeno 10 minuti dopo la procedura a causa della persistenza di virus vitali negli aerosol;
- ▶ la limitazione dei partecipanti al solo personale essenziale;⁵
- ▶ la verifica di un filtro virale antiparticolato ad alta efficienza (HEPA) sul ventilatore e anche sulle apparecchiature di aspirazione. I filtri HEPA dovrebbero essere inseriti sul tubo di aspirazione con il paziente messo in aspirazione o sul cono di raccordo del sistema di raccolta per il collegamento a muro se messo a caduta;⁶
- ▶ la preparazione del sistema di drenaggio (con collegamenti dei filtri al sistema) prima di iniziare la procedura;
- ▶ l'utilizzo della tecnica del doppio guan-

to e di un camice resistente ai fluidi o, in assenza, un doppio camice unitamente a mascherine adeguate o respiratore insieme a una visiera per liquidi e una protezione completa per gli occhi.

Per quanto riguarda la manovra della toracostomia è noto come questa richieda prudentemente il ricorso all'esplorazione digitale per scongiurare eventuali aderenze del polmone. Tuttavia, in presenza di un'immagine TC che dimostri un importante collasso polmonare questa potrebbe essere evitata sia per evitare uno slargamento della stomia sia per evitare la fuoriuscita di particelle di aerosol contaminate. Idealmente, il tubo dovrebbe già essere collegato al sistema di raccolta e questo a sua volta precedentemente allestito con i filtri virali in linea.

L'ultimo punto dovrebbe comportare la verifica della tenuta all'aria della stomia eventualmente correggendola con l'aggiunta di punti di sutura.

Bibliografia

- 1) CHRISTOPHERSON DA, YAO WC, LU M, ET AL. *High-efficiency particulate air filters in the era of COVID-19: function and efficacy*. Otolaryngol Head Neck Surg 2020;163:1153-5.
- 2) Wikipedia, L'enciclopedia libera. *Filtro HEPA*. Ultimo accesso: 1° marzo 2021.
- 3) AKHTAR MR, FOTHERINGHAM T, RICKETTS W. *Use of an antiviral filter attached to a pleural drain bottle to prevent aerosol contamination with SARS-CoV-2*. Clin Med (Lond) 2020;20:e60-1.
- 4) GEDIK İE, ALAR T. *Protective measures undertaken during chest tube thoracostomy in COVID-19 outbreak*. Indian J Thorac Cardiovasc Surg 2021;37:211-4.
- 5) DA COSTA MEDEIROS BJ, WESTPHAL FL. *Chest tubes in COVID-19 times: a safe way to protect the team*. Rev Assoc Med Bras 2020;66:102-5.
- 6) PIERACCI FM, BURLEW CC, SPAIN D, ET AL. *Tube thoracostomy during the COVID-19 pandemic: guidance and recommendations from the AAST Acute Care Surgery and Critical Care Committees*. Trauma Surg Acute Care Open 2020;5:e000498.

Sedazione in broncoscopia flessibile

Ruolo dello pneumologo interventista

Nadia Corcione

Alfonso Pecoraro

Livio Moccia

Paola Martucci

Giuseppe Failla

Perché sedare tutti i pazienti sottoposti a fibrobroncoscopia?

Come riportato dalle linee guida 2011 dell'American College of Chest Physicians¹, la sedazione è indicata in tutti i pazienti sottoposti a fibrobroncoscopia (FBS), a meno di specifiche controindicazioni. La sedazione è definita come un *continuum* di variazioni del livello di coscienza, classificabili in:

- ▶ Sedazione lieve o minima – ansiolisi.
- ▶ Sedazione moderata o cosciente – paziente responsivo allo stimolo verbale; *drive* respiratorio e funzione cardiovascolare integri.
- ▶ Sedazione profonda – paziente responsivo allo stimolo doloroso; possibile depressione del *drive* respiratorio e/o compromissione nel mantenimento dell'apertura delle prime vie aeree; funzione cardiovascolare integra.

- ▶ Anestesia generale – paziente non responsivo allo stimolo doloroso; frequente depressione del *drive* respiratorio e collasso delle prime vie aeree; possibile depressione della funzione cardiovascolare.

La manipolazione dell'albero tracheobronchiale in corso di FBS comporta tosse, aumento delle secrezioni, riduzione del diametro delle vie aeree e riduzione della ventilazione alveolare; inoltre, il rischio di eventi cardiovascolari acuti periprocedurali è accresciuto dall'aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa media e dell'indice cardiaco, con un meccanismo multifattoriale (agitazione e *discomfort* del paziente; ipossiemia; anticolinergici eventualmente somministrati in premedicazione). Poiché la sedazione attenua efficacemente il *discomfort*, il dolore e la risposta ortosimpatica cardiovascolare, la sua somministrazione rende la procedura più agevole per l'endoscopista, aumentan-

do sia la resa diagnostica che la sicurezza del paziente.² La sedazione cosciente è il *goal* desiderabile per la FBS; nella pratica clinica, tale assunto è valido soprattutto per alcune procedure, come le biopsie in visione, il *washing* o il lavaggio broncoalveolare (livello 3 della *Ramsey Sedation Scale*) (Tabella 1). Procedure quali l'*Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration* (EBUS-TBNA) e la *Transbronchial Lung Biopsy* sono invece da eseguire con una maggiore profondità di sedazione (livello 4 della *Ramsey Sedation Scale*), sia per caratteristiche di durata della procedura (per esempio, almeno tre passaggi su uno o più linfonodi mediastinici in caso di EBUS-TBNA) che per aspetti tecnici intrinseci (per esempio, necessità di controllo del riflesso tussigeno per un contatto ottimale tra la sonda e la parete dell'albero tracheo-bronchiale; necessità di minime escursioni respiratorie per il posizionamento del broncoscopio all'interno di ramificazioni bronchiali generalmente < 5 mm di diametro trasversale e < 10 mm di lunghezza, come per esempio nel campionamento delle lesioni polmonari periferiche, specialmente nei lobi inferiori).³

I farmaci utilizzati per la sedazione in broncoscopia flessibile

Benzodiazepine

Le benzodiazepine (BDZ) sono agonisti dei recettori GABA-A con proprietà ansiolitiche, ipnoinducenti, amnesiche e miorilassanti. Il midazolam è la BDZ più comunemente utilizzata per FBS, per la rapida insorgenza (30-60 secondi) e la breve durata d'azione (30-120 minuti); la depressione del *drive* ventilatorio è generalmente dose-dipendente (ma minore se paragonata a quella sortita dagli oppioidi) e le ripercussioni sul sistema cardiovascolare minime. Si somministra in dosi di circa 0,1 mg/kg, con richiami di 1-2 mg ogni 2-5 minuti. Il flumazenil è l'antagonista competitivo delle BDZ, usato in dosi di 0,2-1 mg, con comparsa dell'azione entro 60-120 secondi.

Oppioidi

Gli oppioidi sono agonisti dei recettori mu (μ), kappa (κ), delta (δ) e sigma (σ), dotati di proprietà analgesiche, ipnoinducenti e anti-tussigene. Quelli utilizzati più comunemente per FBS sono il fentanyl e il remifentanyl. Il fentanyl ha un *onset* di azio-

Livello di sedazione	Score
Paziente ansioso, agitato, irrequieto	1
Paziente cooperante, tranquillo e orientato	2
Paziente responsivo solo al comando verbale	3
Risposta vivace alla stimolazione <i>glabellare</i> lieve o richiamo verbale ad alta voce	4
Risposta debole alla stimolazione <i>glabellare</i> lieve o richiamo verbale ad alta voce	5
Nessuna risposta	6

Tabella 1. *Ramsey Sedation Scale.*

ne a 3-5 minuti dalla somministrazione e una durata di 1-2 ore; una dose iniziale di 25-50 mcg, con dosi supplementari di 25 mcg fino a un massimo di 200 mcg, è in genere sufficiente per ottenere una sedazione moderata/profonda. Il remifentanil è invece utilizzato in infusione continua a dosaggi da 0,025 mcg/kg/min a 0,1 mcg/kg/min. Gli oppioidi deprimono il *drive* ventilatorio e incrementano la soglia di stimolazione dei centri bulbari in risposta all'ipossiemia; la rapida somministrazione è associata alla comparsa di marcata rigidità muscolare. Il naloxone è l'antagonista competitivo degli oppioidi e si somministra in dosi di 100-200 mcg, con eventuale supplementazione di 100 mcg ogni 2 minuti, fino a ottenere l'effetto desiderato.

Propofol

Il propofol è un agonista dei recettori GABA-A a effetto ipnoinducente, ansiolitico, amnesico e anti-emetico, con un *onset* di azione più rapido di quello delle BDZ (30 secondi circa) e una durata di 4-8 minuti. Il propofol deprime il *drive* respiratorio e la funzione cardiovascolare; tuttavia, numerosi studi ne documentano un effetto sedativo qualitativamente migliore rispet-

to a quello ottenuto con la combinazione BDZ/oppioidi. Non esistono farmaci antagonisti.

Agonisti dei recettori α_2

La dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori α_2 del *locus coeruleus*, con proprietà analgesiche e ipnoinducenti, pressoché privo di effetti sul *drive* respiratorio; il suo utilizzo è associato a una bassa incidenza di desaturazioni intraprocedurali ma a un'alta incidenza di bradicardia e ipotensione, in maniera dose-dipendente. Non esistono farmaci antagonisti.

Aspetti pratici della sedazione

La scelta della profondità della sedazione e del/i farmaco/i da utilizzare per ottenerla è condizionata non solo dal tipo di procedura endoscopica cui il paziente si sottopone ma anche dalle comorbidità e dalle terapie croniche; è necessario pertanto, in fase preprocedurale, stratificare i pazienti in classi di rischio, riservando alla seduta endoscopica con assistenza anestesiológica pazienti classificati come a rischio elevato di complicanze (Tabella 2). Fattori che influenzano significativamente la sensibilità all'effetto della sedazione

Classe di rischio	Descrizione
Rischio basso	Pazienti non affetti da patologia né fisica né psichiatrica.
Rischio intermedio	Pazienti con malattia sistemica senza limitazioni funzionali o con moderate limitazioni funzionali (per esempio, bronchite cronica, ipertensione arteriosa controllata, diabete mellito controllato, cardiopatia ischemica di vecchia data, insufficienza respiratoria moderata, insufficienza renale senza necessità di trattamento dialitico).
Rischio alto	Pazienti con malattia sistemica grave che pregiudica la sopravvivenza (per esempio, aritmie cardiache, instabilità emodinamica a eziologia multifattoriale, insufficienza respiratoria <i>end-stage</i>).

Tabella 2. Classi di rischio procedurale.

sono: età > 70 aa; insufficienza renale/epatica; scompenso cardiaco; abuso di droghe; immunodepressione; terapia cronica con BDZ/oppioidi. Durante la procedura è necessario monitorizzare in continuo SpO₂ ed ECG (sufficiente una singola derivazione) e, ogni 5-10 minuti, la pressione arteriosa. La profondità della sedazione va rivalutata ogni 5 minuti.

Discussione

La somministrazione della sedazione e il monitoraggio del paziente in corso di broncoscopia flessibile sono generalmente effettuati da un anestesista, benché in letteratura siano riportate numerose esperienze di sedazione somministrata dal personale infermieristico (cosiddetta *Nurse Administered Propofol Sedation*, NAPS) o comunque diretta dall'endoscopista.^{4,6} In particolare, la legislazione sull'uso del propofol, da parte di medici non-anestesisti, varia a seconda del Paese, essendo per esempio consentita in Svizzera e in alcuni Stati degli U.S.A., e proibita in Italia. Tuttavia, in numerose realtà ospedaliere, la presenza di un anestesista in sala endoscopica è limitata solo ad alcuni giorni, a fronte di un costante incremento della domanda per le procedure di Pneumologia Interventistica: negli ultimi dieci anni, lo sviluppo di tecnologie sempre più fini a supporto della diagnostica endoscopica ha fatto sì che la broncoscopia flessibile restringesse progressivamente il campo di applicazione della mediastinoscopia o delle biopsie TC-guidate. I principali effetti avversi della sedazione sono perlopiù respiratori (collasso delle prime vie aeree, ipoventilazione alveolare) e cardiovascolari (ipotensione, anomalie del ritmo cardiaco, riduzione dell'indice cardiaco).^{2,7} I primi hanno verosimilmente un impatto clinico e gestionale minore, considerato il

frequente supporto fornito dagli pneumologi interventisti agli anestesisti per l'intubazione della via aerea difficile, e considerate le competenze mutate dall'ambito intensivologico nel trattamento dell'insufficienza respiratoria (gestione del va e vieni e dell'ambu; ventilazione non invasiva e invasiva; *high flow oxygen therapy*). Riguardo al trattamento degli eventi avversi cardiovascolari periprocedurali, è opportuno che chiunque gestisca o supervisioni la sedazione sia formato nell'*advanced cardiovascular life support*. La presenza di un endoscopista in sala preposto esclusivamente alla sedazione e al monitoraggio del paziente, potrebbe migliorare il flusso di lavoro del servizio di Pneumologia Interventistica, nonché l'intero svolgimento della procedura, per due motivi: l'operatore che effettua la broncoscopia può dedicarsi esclusivamente a essa, eliminando l'inconveniente di dover effettuare in contemporanea una manovra complessa e guidare la sedazione; l'endoscopista preposto alla sedazione e al monitoraggio, conoscendo con precisione gli *step* e la durata di ogni procedura, può titolare più finemente la sedazione di quanto farebbe un anestesista (Figura 1).

Conclusioni

L'aumento del numero di prestazioni broncoscopiche complesse richieste allo pneumologo interventista e la sua capacità di gestione delle vie aeree sono i presupposti che motivano e giustificano lo sviluppo di una *competence* di gestione della sedazione. La combinazione di più farmaci e la somministrazione a piccole dosi ripetute, sotto l'attento monitoraggio di un secondo pneumologo interventista dedicato alla sedazione del paziente sono i fattori chiave per effettuare una broncoscopia di livello complesso.



Figura 1. Possibili vantaggi della sedazione somministrata dallo pneumologo interventista.

Bibliografia

- 1) WAHIDI MM, JAIN P, JANTZ M, ET AL. *American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients.* Chest 2011;140:1342-50.
- 2) DU RAND IA, BLAILEY J, BOOTON R, ET AL.; on behalf of the British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline Group. *British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE.* Thorax 2013;68:i1-44.
- 3) JOSÉ RJ, SHAEFI S, NAVANI N. *Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence.* Eur Respir Rev 2013;22:106-16.
- 4) BOSSLET GT, DEVITO ML, LAHM T, ET AL. *Nurse-administered propofol sedation: feasibility and safety in bronchoscopy.* Respiration 2010;79:315-21.
- 5) GRENDELMEIER P, KURER G, PFLIMLIN E, ET AL. *Feasibility and safety of propofol sedation in flexible bronchoscopy.* Swiss Med Wkly 2011;141:w13248.
- 6) GAISL T, BRATTON DJ, HEUSS LT, ET AL. *Sedation during bronchoscopy: data from a nationwide sedation and monitoring survey.* BMC Pulm Med 2016;16:113.
- 7) EAPEN GA, SHAH AM, LEI X, JIMENEZ CA, ET AL.; American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation (AQuIRE) Participants. *Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the AQuIRE registry.* Chest 2013;143:1044-53.

Ferro e scompenso cardiaco:

Iron is hot

Pier Ferruccio Ballerini

Mediamente un uomo adulto contiene nel suo organismo circa 3.000-4.000 mg di ferro: di questi, 2.400 mg si trovano nella molecola di emoglobina contenuta nei globuli rossi. Circa 1.000 mg costituiscono invece il ferro di deposito, che principalmente è conservato nel fegato; solo 3-4 mg circolano invece nel *pool* plasmatico. Il ferro è rigorosamente conservato e riciclato dall'organismo: ogni giorno circa 20 mg vengono recuperati dai macrofagi dagli eritrociti senescenti per tornare al *pool* plasmatico per essere reimpiegato nella sintesi di Hb e altre ferroproteine. In condizioni normali la perdita quotidiana di ferro è di solo 1-2 mg, che vengono rimpiazzati da simili quantità assorbite con la dieta.

La concentrazione di ferro nel plasma è rigorosamente regolata: troppo ferro infatti induce danno d'organo e tissutale; troppo poco ferro porta a disfunzione cellulare e anemia.

L'epcidina è un piccolo peptide che regola l'assorbimento del ferro e la sua distri-

buzione, inibendo il rilascio nel plasma del ferro intracellulare. Il bersaglio molecolare dell'epcidina è la ferroportina, una proteina transmembrana che risulta l'unica nei vertebrati ad avere la funzione di esportare il ferro dalle cellule a ciò deputate (macrofagi, enterociti duodenali, epatociti e cellule placentari). L'epcidina si lega alla ferroportina e ne induce l'internalizzazione e degradazione. Per mezzo di questo meccanismo, l'interazione di epcidina e ferroportina regola il flusso di ferro nel plasma e in definitiva regola la distribuzione di ferro nell'intero organismo.

I parametri ematici, per mezzo dei quali possiamo valutare l'assetto del ferro, sono:

- ▶ sideremia;
- ▶ saturazione della transferrina (%), sideremia (mcg/dl) x 100/TIBC (mcg/dl) ovvero sideremia (mcg/dl) x 100/transferrina (mg/dl) x 1,42 con valori normali fra 15 e 45%;
- ▶ ferritinemia, nell'uomo > 300 ng/ml; nella donna > 200 ng/ml.

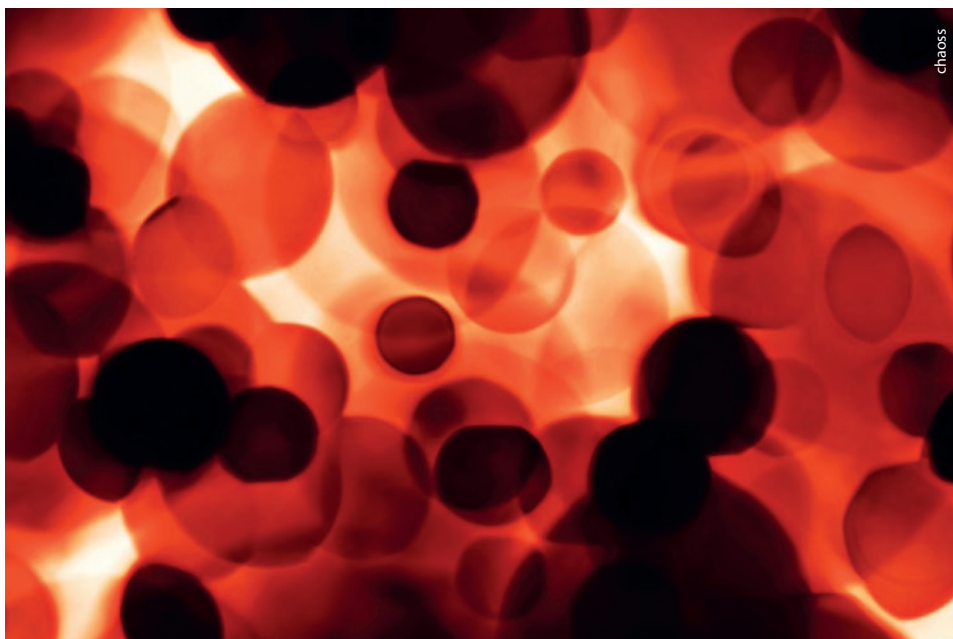
Quando manca il ferro l'anemia è l'ultima cosa che accade: nell'organismo non c'è più ferro nei depositi, c'è poco ferro

disponibile per la mioglobina e gli enzimi emici, ma c'è ancora ferro a sufficienza per sintetizzare emoglobina; in questa condizione, la carenza di ferro può essere quantificata in circa 700-1.000 mg. L'anemia si configura quando non c'è più ferro a sufficienza per la sintesi di emoglobina; mancano, in questo caso, più di 1.000 mg di ferro (e fino anche a più di 2.000 mg). Dopo la somministrazione di ferro, il miglioramento dell'anemia, dopo un iniziale intervallo di 7-10 giorni, è precoce ma in definitiva l'obiettivo principale della terapia marziale deve essere individuato nella normalizzazione della saturazione transferrinica.

La carenza di ferro, con o senza anemia, è ampiamente presente in pazienti con scompenso cardiaco cronico, con una prevalenza stimata di oltre il 50% dei pazienti ambulatoriali ed essa è un fattore prognostico indipendente di ridotta capacità funzionale e di sopravvivenza. I fattori di rischio per carenza di ferro sono il sesso

femminile, il grado avanzato di scompenso cardiaco con più elevati livelli ematici di BNP e di proteina C-reattiva, quest'ultima a testimonianza di una condizione attiva di infiammazione sistemica presente nello scompenso cardiaco cronico. La definizione di carenza di ferro nello scompenso cardiaco differisce però da quella di altre condizioni di infiammazione cronica ed è definita da: ferritina < 100 µg/L o ferritina fra 100-299 µg/L con saturazione transferrinica < 20%.¹

In tale contesto, la carenza di ferro, così come definita, è comune indipendentemente dai valori di emoglobina, sesso, etnia e anche della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Il paziente con scompenso cardiaco cronico presenta un peggioramento del suo stato funzionale e della *performance* fisica, della qualità di vita e dell'*outcome* in genere. La carenza di ferro (ma non l'anemia) è associata con una prognosi peggiore; il contenuto miocardico di ferro è ridotto





nello scompenso cardiaco cronico avanzato e indipendentemente dalla presenza di anemia, contribuendo a determinare una riduzione della funzione mitocondriale come dimostrato da una riduzione dell'attività enzimatica del ciclo dell'acido citrico.² Il cuore è un tessuto metabolicamente molto attivo ed è un bersaglio primario di rilascio del ferro. Infatti, i cardiomiociti sono altamente densi di mitocondri, per gli elevati livelli di ATP necessari per sostenere le contrazioni continue. L'ATP è prodotta dall'ATP-sintetasi mitocondriale. Il ferro è necessario poiché è un componente dei *cluster* Fe/S proteici e dei gruppi Fe-eme dei citocromi dei complessi I-IV responsabili del trasporto degli elettroni, che sostengono l'attività dell'ATP-sintetasi all'interno dei mitocondri.³

Perché la carenza di ferro è così comune? Ci sono più cause, fra le quali le più importanti risultano le perdite di sangue gastrointestinali e il ridotto assorbimento anche nell'ambito di malnutrizione. Sono tutti fattori che riducono il patrimonio marziale dell'organismo, ma a questo è associata una condizione di infiammazione cronica testimoniata dall'assetto di pro-

duzione citochinica (IL-6, IL-1, TNF- α) responsabile di difetto funzionale del ferro con sua ridotta mobilizzazione e riduzione della sua disponibilità.

Più studi relativi all'uso di ferro endovena nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (NYHA II-IV) con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) ne hanno dimostrato l'utilità:

- FAIR-HF (n = 459), che ha dimostrato miglioramenti nel *Patient Global Assessment* (PGA) score, classe NYHA e nel 6MWT con carbossimaltoso ferrico endovena rispetto a placebo³;
- CONFIRM-HF (n = 300), che ha confermato significativo miglioramento con carbossimaltoso ferrico endovena *versus* placebo nel 6MWT a 24 settimane in pazienti simili⁴;
- EFFECT-HF (n=172) che ha dimostrato in pazienti analoghi che il trattamento con carbossimaltoso ferrico endovena migliorava il picco di consumo di ossigeno (VO₂) rispetto alle cure standard.⁵

Allo stato attuale quindi la somministrazione endovenosa del ferro è la scelta consigliata nei pazienti con scompenso al

cuore.⁶ La maggior parte degli studi hanno usato ferro saccarato (dose massima 200 mg per seduta) o carbossimaltoso ferrico (dose massima 1.000 mg per settimana).

Molti *trial* clinici randomizzati *versus* placebo sono stati condotti con ferro endovena in pazienti con scompenso al cuore in classe NYHA II-III, con frazione di eiezione $\leq 45\%$ e con criteri di carenza di ferro, indipendentemente dalla presenza o meno di anemia. La somministrazione endovenosa di ferro ha dato luogo a miglioramento della capacità funzionale e della *performance* riferita dai pazienti. Questi studi, peraltro, non hanno esaminato l'impatto del ferro endovena su mortalità e tasso di ospedalizzazione, anche se in due metanalisi separate l'uso di ferro endovena in questi pazienti è stato associato a riduzione del rischio per ogni causa di mortalità e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari.⁶ Al contrario e allo stato attuale, non ci sono *trial* clinici che abbiano provato l'efficacia della somministrazione orale del ferro in questa tipologia di pazienti; inoltre, i preparati orali di ferro sono associati a un'alta incidenza di effetti avversi (fino al 40% dei pazienti), sono soggetti a ridotto assorbimento per edema della parete intestinale e possono richiedere un tempo di somministrazione fino a sei mesi per ottenere una adeguata ricostituzione del patrimonio marziale.⁷

Le linee guida per lo scompenso cardiaco della European Society of Cardiology (ESC) raccomandano che tutti i pazienti con scompenso cardiaco e ridotta funzione ventricolare sinistra siano testati per anemia e carenza di ferro richiedendo la saturazione transferrinica e la ferritina su siero. Le stesse linee guida raccomandano nei pazienti con scompenso cardiaco cronico sintomatico e con carenza di ferro, come già definita, trattamento con carbossimaltoso

ferrico endovena allo scopo di migliorarne i sintomi e la qualità di vita (raccomandazione di Classe IIa, Livello di evidenza A).⁸ A differenza di quelle europee, le linee guida U.S.A. non raccomandano una specifica formulazione di ferro, ma raccomandano trattamento con ferro endovena nella stessa tipologia di pazienti come raccomandazione di Classe IIb, Livello di evidenza B.⁸ Il ruolo del ferro nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata non è ancora stato stabilito e vi sono, a tal proposito, studi in corso.

Bibliografia

- 1) KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA, ET AL. *Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis*. Am Heart J 2013;165:575-82.
- 2) HOES MF, GROTE BEVERBORG N, KIJLSTRA JD, ET AL. *Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function*. Eur J Heart Fail 2018;20:910-9.
- 3) ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, ET AL; for the FAIR-HF Trial Investigators. *Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency*. N Engl J Med 2009; 361:2436-48.
- 4) PONIKOWSKI P, VAN VELDHIJSEN DJ, COMIN-COLET J, ET AL.; CONFIRM-HF Investigators. *Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency*. Eur Heart J 2015;36:657-68.
- 5) VAN VELDHIJSEN DJ, PONIKOWSKI P, VAN DER MEER P, ET AL.; EFFECT-HF Investigators. *Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency*. Circulation 2017;136:1374-83.
- 6) VON HAEHLING S, EBNER N, EVERTZ R, ET AL. *Iron deficiency in heart failure: an overview*. JACC Heart Fail 2019;7:36-46.
- 7) LEWIS GD, MALHOTRA R, HERNANDEZ AF, ET AL. *Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial*. JAMA 2017;317:1958-66.
- 8) VAN DER MEER P, GAGGIN HK, DEC GW. ACC/AHA versus ESC guidelines on heart failure: JACC guideline comparison. J Am Coll Cardiol 2019;73:2756-68.

Impatto e gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nei malati di tumore al polmone

Cristina Cecchi
Alessandro Samuelli
Alessandro Audisio
Silvia Novello
Enrica Capelletto

La nostra quotidianità e pratica clinica, nell'ultimo anno, sono state stravolte dalla pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19), iniziata con alcune centinaia di casi di polmonite a sospetta eziologia virale, riscontrati per la prima volta a dicembre 2019 in Cina nella regione di Wuhan,¹ e trasformatasi rapidamente in un'infezione di proporzioni tali da portare l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dichiarare, il giorno 11 marzo 2020, lo stato pandemico. A oggi vengono descritti globalmente 108 milioni di casi e 2,3 milioni di morti (OMS, dati aggiornati al 16 febbraio 2021²).

L'Italia, al pari di altri Paesi europei, è stata duramente colpita, con oltre 2.739.000 casi e 94.000 decessi (Dipartimento della Protezione Civile, dati aggiornati al 17 febbraio 2021³).

Una recente analisi dell'Istituto Superio-

re di Sanità (ISS), condotta su oltre 6.000 decessi per COVID-19 avvenuti nel periodo tra febbraio 2020 e gennaio 2021, rileva che i pazienti affetti da patologia oncologica attiva al momento dell'infezione, erano tra il 16 e il 22%, con distribuzione simile fra uomini e donne.⁴ Essendo la prevalenza di patologia oncologica nella popolazione italiana pari al 4%, è chiaro come vi sia stato un franco aumento del rischio di mortalità per il paziente oncologico con associata infezione da COVID-19.

La pandemia ha profondamente influenzato il mondo oncologico, riducendo le misure di *screening*, dilazionando spesso l'inizio degli *iter* diagnostici (per il timore dei pazienti del contagio in ambito ospedaliero) o ritardando l'avvio del trattamento e queste condizioni comportano e comporteranno un aumento della mortalità cancro-specifica.

Da un'analisi delle cartelle cliniche di oltre 17 milioni di adulti inglesi, in cui si

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
cri.cecchi91@gmail.com

contano 10.900 decessi per COVID-19, è stata fatta una valutazione accurata dei fattori di rischio correlabili con la mortalità per infezione da SARS-CoV-2. I soggetti con età superiore a 80 anni hanno presentato un rischio di morte per COVID-19 addirittura 20 volte superiore a quello della fascia di età adulta (50-60 anni), facendo risultare l'età avanzata il fattore di rischio di infezione preponderante. Tra i fattori di rischio maggiormente significativi rientra, inoltre, la patologia oncologica di recente diagnosi e i pazienti affetti da neoplasie ematologiche oppure da tumore polmonare sono risultati quelli a maggior rischio di decesso per COVID-19.

In oncologia toracica, un esempio di raccolta dati in relazione all'evento pandemico è il registro *Thoracic International COVID-19 Collaboration* (TERAVOLT), che comprende uno studio osservazionale multicentrico internazionale con l'obiettivo di descrivere la popolazione con neoplasie toraciche e infezione da COVID-19, individuando potenziali fattori prognostici. I dati demografici di 200 pazienti inseriti nel registro tra il 26 marzo e il 12 aprile 2020 mostrano un'età media di 68 anni, un alto tasso di tabagismo e l'elevata presenza di comorbidità cardio-polmonari (fattori indipendentemente associati a peggiori outcome). Dei 200 pazienti, 66 risultavano deceduti al momento dell'analisi, con un tasso di mortalità del 33%, ampiamente superiore a quello calcolato nella popolazione generale e di pazienti con altri tipi di tumori solidi. Fra le motivazioni dell'elevata mortalità va sicuramente citato il ridotto accesso in reparti di Terapia Intensiva (ICU): sebbene ben 134 pazienti (67% del totale) presentassero i criteri per l'ammissione in ICU, solo una minoranza di questi vi accedeva (10%); la motivazio-

ne, nella maggior parte dei casi, non è stata specificata e soltanto per una minoranza è stata imputata alla carenza di posti, alla policy della struttura o alla volontà del paziente. La ricerca di fattori prognostici ha poi individuato il fumo di sigaretta (attuale o passato) come fortemente associato a un maggior rischio di morte, mentre altri fattori, come l'età e le comorbidità, presentavano una correlazione più debole.⁵

Molti sono i dati di letteratura che indicano che i malati di tumore al polmone sono più suscettibili all'infezione, essendo più spesso anziani, fumatori, con scarso status nutrizionale e con una funzionalità polmonare già di base compromessa.⁶

Questi dati preliminari evidenziano la necessità in epoca pandemica di proteggere e monitorare i pazienti oncologici, garantendo i servizi essenziali di assistenza, lo standard di cura ottimale, oltre che operando in ambito preventivo nei confronti dell'infezione. In quest'ottica, le principali Società scientifiche, come la European Society for Medical Oncology (ESMO) e l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), hanno espresso la loro posizione e pubblicato raccomandazioni specifiche per la tutela e la gestione del paziente oncologico in risposta alla diffusione del virus, con successivi aggiornamenti in relazione all'evoluzione della pandemia. Inizialmente le raccomandazioni consigliavano di garantire la continuità dei trattamenti, valutando caso per caso in base al rapporto rischio/beneficio, suggerendo tuttavia di posticipare le visite ambulatoriali differibili. In un secondo momento, con la persistenza della pandemia è divenuto essenziale convivere con la necessità di contenere l'infezione, garantendo al tempo stesso la continuità delle cure e dei controlli oncologici.

A novembre 2020 venivano aggiornate le raccomandazioni AIOM, COMU (Collegio degli Oncologi Medici Universitari) e CIPOMO (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri) per la gestione dei pazienti oncologici in corso di terapie salvavita.⁷ Tali raccomandazioni consigliano rigorose procedure di sicurezza al fine di garantire la più adeguata continuità di cura insieme al miglior contenimento della trasmissione infettiva tra pazienti vulnerabili, visitatori e il personale sanitario. Le principali indicazioni sono ri-

assunte nella Tabella 1.

In considerazione del maggior rischio di complicanze correlate al COVID-19 nei pazienti con tumore polmonare, ESMO ha inoltre fornito raccomandazioni peculiari sulla gestione e sul trattamento di questo gruppo di pazienti. In particolare, sono stati assegnati tre livelli di priorità (alta, media o bassa) ai diversi momenti della cura della malattia (diagnosi, stadiazione e trattamento), al fine di distribuire equamente le risorse e mitigare il possibile impatto negativo sulla gestione dei pazienti.

Effettuare un *triage* infermieristico prima dell'entrata nelle aree di *Day Hospital* e di degenza delle strutture di Oncologia con misurazione della temperatura corporea e compilazione di un questionario inerente all'eventuale presenza di sintomi/segni suggestivi di infezione e di eventuali elementi di rischio.

Divieto di accedere alle aree di *Day Hospital* e di degenza ordinaria in caso di febbre e/o sintomi simil-influenzali (tosse, mal di gola, difficoltà respiratoria) senza aver prima effettuato una valutazione con personale medico e/o infermieristico.

Separazione dei *team* di operatori sanitari in servizio presso i reparti COVID-19 da quelli in servizio presso le strutture di Oncologia.

Garantire le attività ambulatoriali di *follow-up*, con la possibilità di convertirle in modalità telematica laddove clinicamente opportuno e attuabile.

Non consentire l'accesso ai *caregiver* nelle sale di attesa, eccetto in situazioni cliniche particolari, per evitare il sovraffollamento.

Pazienti, accompagnatori e operatori sanitari devono utilizzare i dispositivi di protezione individuale (DPI).

Effettuare tamponi periodici (mensili o quindicinali) a tutto il personale delle strutture oncologiche, mediante tamponi rapidi antigenici.

Si consiglia di effettuare tamponi per i pazienti entro le 48 ore prima di *Day Hospital* singoli/ricoveri in reparto.

Si promuove l'incremento della vaccinazione contro l'influenza stagionale per i pazienti, i *caregiver* e gli operatori sanitari.

A causa del possibile lungo periodo di positività al tampone per la rilevazione del virus SARS-CoV-2, solo in casi selezionati e dopo approfondito colloquio con il paziente, nonché discussione multidisciplinare potrà essere valutata la possibilità di effettuare il trattamento.

In assenza di studi è impossibile suggerire l'inizio o la continuazione di una terapia oncologica in pazienti asintomatici COVID-19+. Nella maggior parte dei casi, un ritardo di due settimane sull'inizio del trattamento o sulla ripetizione del ciclo non comporta un peggioramento della prognosi.

Tabella 1. Raccomandazioni AIOM, COMU e CIPOMO per l'Oncologia Medica (novembre 2020)⁷.

Attività ad alta priorità sono: i trattamenti antineoplastici, le visite ambulatoriali per nuova diagnosi o per pazienti sintomatici, gli esami radiologici di ristadiatione in pazienti in trattamento attivo o nei casi di sospetta progressione, l'inclusione nei protocolli clinici, gli interventi chirurgici volti alla radicalità oncologica o al controllo dei sintomi, le procedure diagnostiche (biopsie, endoscopie, mediastinoscopie). Al contrario, le raccomandazioni consigliano che altre attività siano effettuate attraverso l'impiego della telemedicina, limitando gli accessi ospedalieri esclusivamente alle visite non differibili.⁸

Bertaglia e colleghi⁶ hanno fornito un'immagine reale della gestione dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) durante la prima ondata di COVID-19 in Italia, inviando un sondaggio a 95 oncologi toracici italiani. Settantanove oncologi hanno risposto al sondaggio: il 77% di loro ha dichiarato cambiamenti significativi nella gestione ambulatoriale del paziente e nei trattamenti effettuati. I risultati di questa indagine hanno evidenziato un significativo ritardo nella diagnosi di tumore al polmone e una riduzione del 50% dell'inclusione dei pazienti nei protocolli clinici. Dal punto di vista terapeutico, anche in piena pandemia, sono state confermate le indicazioni alle terapie di prima linea e ai trattamenti adiuvanti, in accordo con le linee guida disponibili, mentre la gestione del trattamento di seconda linea è stata soggetta a cambiamenti rilevanti secondo il 59% degli oncologi coinvolti, la cui metà ha dichiarato di aver preferito schemi alternativi allo standard di cura, caratterizzati da un minor profilo di tossicità o impiego di farmaci orali per ridurre gli accessi ospedalieri e, di conseguenza, il rischio di infezione. In alcuni casi,

il trattamento è stato interrotto in pazienti ad alto rischio, come gli anziani (*over 75* anni) o in quelli con importanti comorbidità, e il 40% degli oncologi ha dichiarato che, in questo particolare momento, è lievemente aumentata la tendenza a interrompere il trattamento attivo a favore della sola terapia di supporto. Inoltre, l'indagine ha evidenziato come la telemedicina si sia affermata come valido supporto per l'assistenza sanitaria del paziente in *follow-up*, attraverso telefonate ed e-mail.

A fronte delle evidenze finora raccolte nella popolazione oncologica a seguito di infezione da SARS-CoV-2, come indicato nel documento AIOM, COMU, CIPO-MO, prodotto a gennaio 2021, si raccomanda la vaccinazione per tutti i pazienti oncologici, sia per coloro che sono in trattamento attivo sia per i soggetti in *follow-up*, purché non vi siano controindicazioni maggiori, analogamente a quanto indicato per la popolazione generale.⁹ Sebbene, a oggi, manchino dati specifici sul profilo di sicurezza e sull'efficacia vaccinale nei pazienti immunocompromessi, i possibili benefici derivanti dalla vaccinazione appaiono ragionevolmente superiori ai rischi connessi, nonostante la possibile minore risposta immunitaria in questi pazienti e le collateralità legate alla somministrazione del vaccino.

In una fase iniziale di disponibilità limitata di vaccini contro il COVID-19, il Ministero della Salute ha definito l'ordine di priorità delle categorie di cittadini da vaccinare, inserendo i pazienti onco-ematologici nelle prime categorie della fase 2, poiché presentano un rischio particolarmente elevato di sviluppare forme gravi o letali di COVID-19.¹⁰

In questa situazione di emergenza sanitaria, lontana dall'essere risolta, il paziente

con neoplasia polmonare è un soggetto fragile e, in quanto tale, deve essere protetto e tutelato, in virtù della prognosi infausta della sua patologia. È essenziale, quindi, seguire le raccomandazioni e le linee guida proposte dalle Istituzioni sanitarie e dalle Associazioni scientifiche di riferimento, garantendo la possibilità di accedere in sicurezza agli ambienti sanitari, minimizzando il rischio di esposizione virale. Inoltre, in tale contesto, la vaccinazione anti-COVID-19, in assenza di controindicazioni specifiche, rappresenta una priorità per il paziente oncologico, da proporre seguendo le indicazioni del piano nazionale di vaccinazione.

Bibliografia

- 1) HUANG C, WANG Y, LI X, ET AL. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet 2020;395:497-506.
- 2) World Health Organization (WHO). *Weekly epidemiological update - 16 February 2021*. Accessibile da: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---16-february-2021>.
- 3) Dipartimento della Protezione Civile - Presidenza del Consiglio dei Ministri. *COVID-19, Situazione Italia. 22 febbraio 2021*. Accessibile da: <https://opendata-dpc.maps.arcgis.com/ap ps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eac82fe38d4138b1>.
- 4) EpiCentro: L'epidemiologia per la sanità pubblica. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia*. Accessibile da: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>.
- 5) GARASSINO MC, WHISENANT J.G, HUANG L, ET AL. *COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study*. Lancet Oncol 2020;21:914-22.
- 6) BERTAGLIA V, REALE ML, BIRONZO P, ET AL. *Italian survey on the clinical management of non-small cell lung cancer patients during the COVID-19 pandemic: a lesson for the second wave*. Crit Rev Oncol Hematol 2021;157:103189.
- 7) Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO), Collegio degli Oncologi Medici Universitari (COMU). *Rischio infettivo da Coronavirus COVID-19: update delle raccomandazioni AIOM, COMU, CIPOMO per l'Oncologia*. Accessibile da: <https://www.aiom.it/rischio-infettivo-da-coronavirus-covid-19-indicazioni-aiomcomu-cipomo-per-loncologia-2/>.
- 8) PASSARO A, ADDEO A, VON GARNIER C, ET AL. *ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer*. ESMO Open 2020;5:e000820.
- 9) Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO), Collegio degli Oncologi Medici Universitari (COMU). *Documento AIOM CIPOMO COMU Vaccinazione COVID-19 per i pazienti oncologici*. 4 gennaio 2021, ver 1.0. Accessibile da: <https://www.aiom.it/documento-aiom-cipomo-comu-vaccinazione-covid-19-per-i-pazienti-oncologici/>.
- 10) Ministero della Salute, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19*. Accessibile da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_3014_allegato.pdf.

OSA e COVID-19: quali indicazioni dalla letteratura?

Anna Lo Bue

La revisione della letteratura riguardante l'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) e il COVID-19 riporta oltre 100 articoli. Le tematiche affrontate dalla letteratura riguardano: la relazione tra OSA ed esiti avversi associati al COVID-19; i possibili meccanismi causali attraverso i quali i pazienti con OSA possono essere a maggiore rischio di morte; gli effetti della pandemia su diagnosi, gestione e trattamento dell'OSA.¹ Inoltre, la letteratura ha analizzato alcuni aspetti come la *compliance* alla ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) in corso di pandemia, il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) e della Medicina del territorio nella gestione dello *screening* dell'OSA, i diversi aspetti legati al confinamento durante il *lockdown*, tra i quali l'inattività fisica, le abitudini alimentari malsane e l'ansia, che hanno determinato peggioramenti nel quadro clinico dei soggetti OSA.

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Palermo
anna.lobue@irib.cnr.it

In merito alla relazione tra le due patologie, gran parte degli studi non è stata in grado di determinare se l'OSA sia semplicemente una comorbidità che si associa al COVID-19 o se invece rappresenti un fattore di rischio indipendente per l'evoluzione sfavorevole della malattia da nuovo coronavirus. Uno studio ha dimostrato che i pazienti con OSA hanno manifestato un rischio circa 8 volte maggiore di infezione da SARS-CoV-2 rispetto a una popolazione simile; tra i pazienti con infezione da SARS-CoV-2, l'OSA era associata a un aumento del rischio di ospedalizzazione e circa al doppio del rischio di sviluppare insufficienza respiratoria.² Da uno studio multicentrico francese invece, che ha indagato la popolazione affetta da diabete mellito ricoverata per COVID-19, è emerso come l'OSA sia un fattore di rischio indipendente per la mortalità a 7 giorni.³ Tra i principali fattori di rischio per la mortalità da COVID-19 vi sono le malattie cardiovascolari e respiratorie, il diabete, l'età > 60 anni, l'obesità e il genere maschile, gli stessi fattori di rischio che in-



BVDC01 (rielab. da Sintex-Servizi S.r.l.)

fluenzano prevalenza e severità dell'OSA. L'OSA potrebbe innescare una maggiore incidenza di esiti cardiovascolari, come aritmie, ischemia cardiaca e stati di ipercoagulabilità, portando a una progressione clinica sfavorevole del COVID-19.⁴ Ulteriori studi sono necessari per meglio indagare le relazioni causali delle due patologie.

Parlando dei possibili meccanismi patogenetici è già stato sottolineato come OSA e COVID-19 abbiano in comune le principali comorbidità. È lecito pensare che l'OSA, soprattutto quando associata a grave obesità, possa contribuire al peggioramento della malattia da SARS-CoV-2 attraverso diversi meccanismi.

Sia l'obesità che l'OSA, attraverso la produzione di citochine (IL-6, IL-17 e TNF- α), rappresentano condizioni pro-infiammatorie: ciò potrebbe peggiorare la tempesta citochinica alla base del COVID-19 e della sua evoluzione verso il *distress* respiratorio e l'insufficienza mul-

tiorgano. Inoltre, l'OSA è associata a disregolazione del sistema renina-angiotensina (RAS), quest'ultimo è stato dimostrato essere coinvolto nella patogenesi del COVID-19 essendo l'ACE-2 (enzima di conversione dell'angiotensina) il recettore di ingresso del SARS-CoV-2. Vari studi hanno dimostrato che l'OSA è associata a livelli più elevati di angiotensina II e aldosterone e che l'ipossiemia notturna nell'OSA aumenta l'attività del RAS. Tutto ciò potrebbe essere alla base di peggiori *outcome* dei pazienti OSA quando affetti da COVID-19.⁵ Sebbene non ci siano ancora studi pubblicati con un numero consistente di pazienti e con rispettivo *follow-up* che affrontino direttamente l'OSA come fattore di rischio per un decorso clinico avverso in coloro che sono affetti da COVID-19, alcune prove hanno dimostrato che i pazienti ospedalizzati con OSA avevano maggiori probabilità di necessitare del ricovero in Terapia Intensiva.⁶



La pandemia COVID-19 ha cambiato radicalmente il funzionamento dei sistemi sanitari in tutto il mondo e ha avuto un effetto rilevante su gestione, diagnosi e trattamento dell'OSA. Uno studio che ha valutato l'impatto della pandemia COVID-19 sulla gestione dei pazienti con disturbi respiratori nel sonno, in 19 Paesi europei, ha identificato una riduzione dell'80% della gestione dell'apnea notturna. La maggior parte dei servizi si è limitata al *follow-up* telefonico e alla gestione dei casi ad alta priorità. I livelli di personale nel servizio di Medicina del Sonno sono stati ridotti al 25% per i medici e al 19% per infermieri o tecnici rispetto ai livelli pre-pandemici. Studi sul sonno quali la polisonnografia o le titolazioni della pressione positiva in laboratorio sono stati completamente sospesi. Inoltre, l'inizio del trattamento per disturbi respiratori durante il sonno con terapia a pressione positiva è stato ugualmente ridotto nella stragrande maggioranza dei Centri e dei Paesi, mentre il *follow-up* del paziente viene gestito principalmente

da contatti telefonici.⁷ L'American Academy of Sleep Medicine ha emanato strategie di mitigazione per aiutare i medici di Medicina del Sonno durante la pandemia. Le raccomandazioni riguardano principalmente il contenimento del soggiorno in sala d'attesa, il fornire disinfettante per le mani in tutte le aree, i controlli della temperatura per pazienti e operatori, l'impiego di dispositivi di protezione individuale.⁷ Gli studi domiciliari sono indicati come metodo diagnostico preferito, con l'attrezzatura consegnata ai pazienti per evitare il contatto diretto, l'uso di sensori monouso e attendere almeno 72 ore prima di riutilizzare l'apparecchiatura a causa della potenziale persistenza di SARS-CoV-2 sulle superfici.^{6,8} In tal senso i documenti delle varie comunità scientifiche forniscono indicazioni utili per garantire diagnosi e cure adeguate al paziente affetto da disturbi respiratori nel sonno in era pandemica e post-pandemica. L'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Italian Thoracic Society (AIPO-ITS) ha stilato un documento nazionale, *I disturbi respiratori nel sonno in epoca COVID-19. Modelli organizzativi per un corretto approccio alla diagnosi e cura*, che, oltre a suggerire le modalità più idonee per l'accesso alle strutture sanitarie, prevede 4 fasi per la ripresa dell'attività nei Centri per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori durante il sonno. Le raccomandazioni ivi indicate vogliono rappresentare le linee di indirizzo generale per la progressiva ripresa delle attività di diagnostica, cura e *follow-up* di chi è affetto da disturbi respiratori durante il sonno, tra le quali: privilegiare le prestazioni da eseguire con metodiche di telemedicina e una ripresa graduale delle attività con un *triage* che permetta di avviare al percorso i soggetti con forme di maggiore severità in conside-

razione delle comorbidità, del grado di sonnolenza diurna e dell'attività lavorativa.⁸

Il trattamento elettivo dell'OSA è la CPAP, inclusa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nell'elenco delle procedure generatrici di aerosol ad alto rischio. L'uso della CPAP può quindi esporre le persone nelle sue vicinanze a un maggior rischio di esposizione virale e conseguentemente a un alto rischio di contagio. È per questo motivo che alcuni studi⁸⁻⁹ sostengono l'importanza dell'uso di filtri batterici/virali, l'adozione di misure di distanziamento del soggetto in trattamento con CPAP dai membri vulnerabili della famiglia per ridurre la diffusione virale. La paura di contaminazione derivante dall'uso di dispositivi a pressione positiva potrebbe aver contribuito alla sotto-cura di alcuni pazienti OSA e all'inevitabile deterioramento clinico degli stessi. Tuttavia, uno studio francese su un ampio campione (7.485 pazienti con OSA tra il 15 gennaio 2019 e il 15 aprile 2020), ha dimostrato che l'aderenza alla terapia con pressione positiva notturna durante il periodo di *lockdown* è stata maggiore rispetto al periodo precedente: confrontando i dati dal periodo pre-COVID-19 con i dati successivi al blocco, c'è stato un aumento del 3,9% nell'aderenza alla CPAP.¹⁰

La Pneumologia e la Medicina del Sonno, alla luce della pandemia COVID-19, vengono quindi sollecitate a una revisione delle modalità di approccio alla diagnosi, al trattamento e dei protocolli di gestione attuali per l'OSA. In questo periodo emergenziale la telemedicina ha rappresentato un rilevante strumento per la erogazione delle prestazioni ed è emerso quanto possa contribuire alla fruizione di prestazioni sanitarie anche al superamento dell'attuale emergenza.

Bibliografia

- 1) MILLER MA, CAPPUCCIO FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2021;55:101382.
- 2) CADE BE, DASHTI HS, HASSAN SM, ET AL. Sleep apnea and COVID-19 mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1462-4.
- 3) CARIU B, HADJADJ S, WARGNY M, ET AL; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63:1500-15.
- 4) TUFİK S, GOZAL D, ISHIKURA IA, ET AL. Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity? *J Clin Sleep Med* 2020;16:1425-6.
- 5) EKİZ T, İNÖNÜ KÖSEÖĞLU H, PAZARLI AC. Obstructive sleep apnea, renin-angiotensin system, and COVID-19: possible interactions. *J Clin Sleep Med* 2020;16:1403-4.
- 6) MELLO MT, SILVA A, GUERREIRO RC, ET AL. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. *Sleep Sci* 2020;13:199-209.
- 7) GROTE L, McNICHOLAS WT, HEDNER J; on behalf of the ESADA collaborators. Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Eur Respir J* 2020;55:2001323.
- 8) INSALACO G, DAL FARRA F, BRAGHIROLI A, ET AL.; on behalf of the Italian Thoracic Society (ITS-AIPO). Sleep breathing disorders in the COVID-19 era: Italian Thoracic Society organizational models for a correct approach to diagnosis and treatment. *Respiration* 2020;99:690-4.
- 9) BARKER J, OYEFESO O, KOECKERLING D, ET AL.: community CPAP and NIV should be stopped unless medically necessary to support life. *Thorax* 2020;75:367.
- 10) ATTİAS D, PEPIN JL, PATHAK A. Impact of COVID-19 lockdown on adherence to continuous positive airway pressure by obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2020;56:2001607.

Le malattie rare polmonari e la rete ERN-LUNG

Ilaria Ferrarotti

Le malattie rare (MR) rappresentano un grave onere sanitario in tutto il mondo. In Europa, una malattia viene definita rara se colpisce meno di una persona su 2.000, mentre negli Stati Uniti, secondo la definizione dell'US National Institute of Health Office of Rare Diseases, rara è una malattia o disturbo che colpisce meno di 200.000 persone, oppure ne colpisce più di 200.000, per le quali, però, non esiste una ragionevole aspettativa che il costo del farmaco per la loro patologia, il suo sviluppo e disponibilità siano recuperati dalle vendite. In Italia, secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), i malati rari sono 1-2 milioni.

Esistono tra le 6.000 e 8.000 MR e ne vengono descritte di nuove regolarmente nelle pubblicazioni scientifiche. Esse spaziano dall'età pediatrica all'età adulta e includono condizioni estremamente differenti tra loro in termini di impatto clinico, prognosi, disabilità associate e comorbidità potenziali. Si stima, inoltre, che circa l'80% abbia una base genetica.

Ad accomunare la sorte dei pazienti, oltre alla rarità della patologia, vi sono diversi problemi, a cominciare dalle diagnosi tardive,

dalla carenza di cure efficaci, dalle difficoltà assistenziali e dall'alto costo delle medicine per la cura. Il ritardo nella diagnosi delle MR dipende da vari fattori, tra cui la mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici, spesso collegata alla estrema rarità della malattia, la presenza di segni clinici individualmente non diagnosticati, l'assenza o la limitata disponibilità di test diagnostici, la frammentazione degli interventi, l'inadeguatezza dei sistemi sanitari. Ne consegue che molti malati rari non riescono a ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita. Inoltre, l'eziologia di almeno la metà delle MR purtroppo resta ancora sconosciuta.

Le persone affette dalle MR sono più vulnerabili sul piano psicologico, sociale, economico e culturale. Emblematico il fatto che, in un clima di grandissima incertezza conoscitiva come quello che stiamo vivendo, una delle domande che ha maggiormente attanagliato la popolazione dei malati rari riguardava la possibile maggiore suscettibilità di questa categoria di pazienti all'infezione da COVID-19 e, qualora infettati, un possibile decorso più drammatico. Questo dilemma ha coinvolto sia l'età pediatrica che quella adulta. Inoltre, la trasformazione dell'offerta sanitaria degli ultimi 12 mesi ha pesato fortemente sulla vita dei malati rari. Una *survey*, promossa dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) e UNIA-

MO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, dal 23 marzo al 5 aprile 2020, ha raccolto 1.174 questionari: il 52% dei rispondenti ha dichiarato di aver rinunciato, in seguito a consiglio medico o per scelta autonoma, a terapie ospedaliere per non essere esposti al contagio.

Inoltre, a causa della mancanza di sufficienti conoscenze mediche e scientifiche, molti pazienti non vengono diagnosticati e le loro malattie non vengono riconosciute. Quindi, la presa in carico di questi pazienti è per lo più sintomatica. Per la maggior parte di queste malattie ancora oggi non è disponibile una cura efficace, ma numerosi trattamenti appropriati possono migliorare la qualità della vita e prolungarne la durata. In alcuni casi sono stati ottenuti progressi sostanziali, dimostrando che non bisogna arrendersi ma, al contrario, perseguire e intensificare gli sforzi nella ricerca e nella solidarietà sociale con approcci multidisciplinari che coinvolgano tutti gli *stakeholder* (Figura 1).

Per molto tempo le malattie rare sono state ignorate, soprattutto dalle Istituzioni: sono

infatti rientrate nel Piano Sanitario Nazionale solo dal 1998. Nel 2014 è stato approvato il *Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016*, nato per dare omogeneità alle azioni intraprese in Italia nel settore delle MR da parte del Ministero della Salute, dall'ISS e dalle Regioni. Il piano ha focalizzato la sua attenzione sull'organizzazione della Rete dei Presidi sul territorio nazionale, sulla creazione del Registro nazionale e Registri regionali, sul percorso diagnostico e assistenziale, senza dimenticare l'innovazione terapeutica (tra cui i farmaci orfani) e il ruolo delle Associazioni di pazienti. Nel 2017 c'è stato un momento di svolta importante in cui molti interventi attesi da tempo si sono concretizzati; infatti, il 15 settembre 2017 sono entrati in vigore i Nuovi Lea (definiti dal D.P.C.M. del 12 gennaio 2017), con l'aggiornamento dell'elenco delle MR soggette a esenzione.

Parallelamente, sul versante UE, si è supportata l'istituzione di una rete di riferimento europea per le MR, nell'ambito della quale privilegiare il trasferimento delle espe-

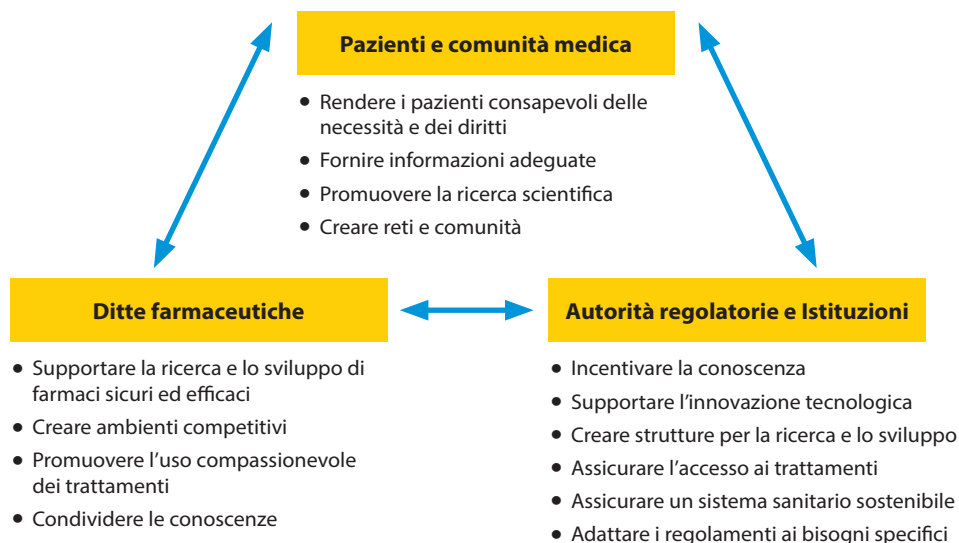


Figura 1. Priorità multidisciplinari per le malattie rare.

rienze, lo scambio di informazioni e di dati, di campioni biologici, di immagini radiologiche e altri elementi diagnostici, anziché movimentare i pazienti. Tra gli strumenti che la UE intende maggiormente condividere sono elencati i registri e i *database*, le linee guida e le informazioni, le immagini trasmesse per via telematica, le attività di formazione.

A tal fine, il 16 marzo 2016 è stata lanciata dalla Commissione europea la *call* relativa alle Reti di Riferimento Europee (European Reference Network – ERN). Le ERN sono reti sanitarie transfrontaliere virtuali che forniscono ai medici delle MR una piattaforma centralizzata, oltre i confini, per condividere conoscenze ed esperienze con gli obiettivi di migliorare l'accesso dei pazienti alla diagnosi, all'assistenza e al trattamento, creando *database* comuni sulle MR e sviluppando linee guida

cliniche, per facilitare la mobilità delle competenze piuttosto che dei pazienti stessi.

Il progetto ha previsto la creazione di 24 Reti, che raggruppano le condizioni rare principalmente sulla base dell'apparato coinvolto. A questo fine, le malattie rare polmonari sono raggruppate nella rete ERN-LUNG (Figura 2).

ERN-LUNG è quindi una rete di operatori sanitari europei e organizzazioni di pazienti, incentrata sul paziente e impegnata in tutta Europa e nel mondo a ridurre la morbidità e la mortalità da malattie polmonari rare nelle persone di tutte le età attraverso la cura del paziente, il patrocinio, l'istruzione, la ricerca e la condivisione delle conoscenze.

Si stima che fino a 3 milioni di europei abbiano una malattia polmonare rara.

Le malattie polmonari rare comprendono

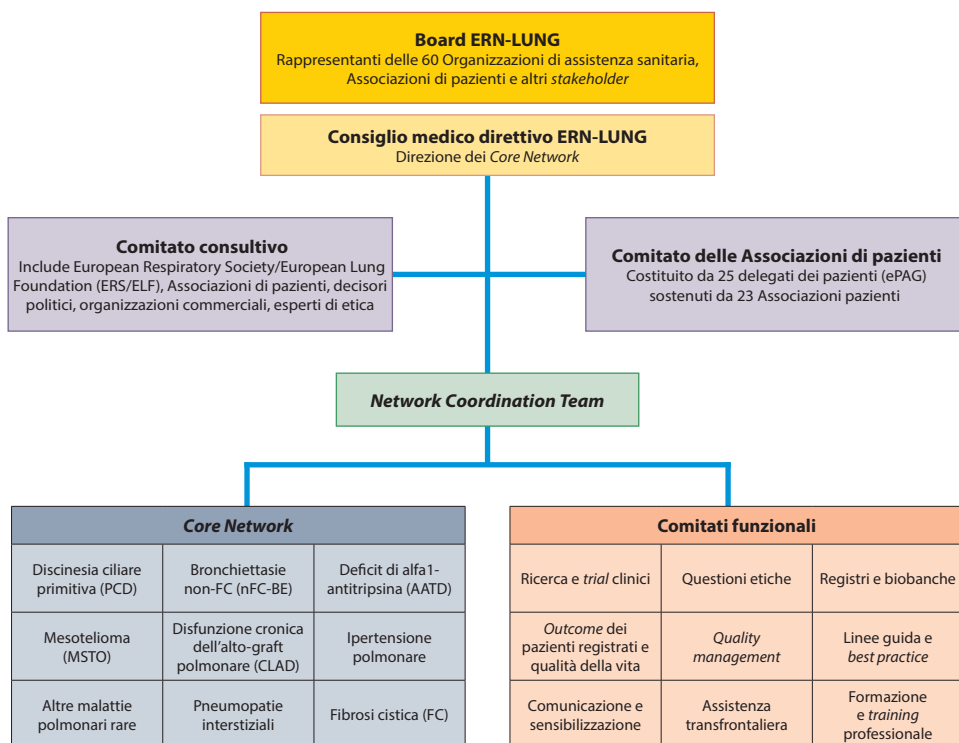


Figura 2. Struttura organizzativa dell'ERN-LUNG (mod. da www.ern-lung.eu).

un gran numero di disturbi respiratori eterogenei che sono singolarmente rari ma sono collettivamente associati a morbidità, mortalità e utilizzo di risorse sanitarie sostanziali. Alcuni disordini sono abbastanza diffusi e colpiscono decine di migliaia di pazienti (come sarcoidosi e fibrosi cistica), altri vengono considerati ultra-rari e riguardano meno di un caso ogni milione di abitanti (come la sindrome di Birt-Hogg-Dubè o l'istiocitosi polmonare).

Per molti individui che sviluppano una MR, il periodo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la corretta diagnosi è spesso caratterizzato da ritardi inaccettabili. La loro diagnosi può essere difficile perché i sintomi potrebbero essere mascherati, fraintesi o scambiati per altre malattie più comuni che condividono sintomi simili, specialmente nelle prime fasi.

Negli ultimi due decenni, la diagnosi di MR come fibrosi cistica, malattie polmonari interstiziali, deficit di alfa1-antitripsina, ipertensione arteriosa polmonare e linfangioleiomiomatosi è notevolmente aumentata grazie a specifici programmi di *screening*, maggiore consapevolezza tra i medici e la creazione di centri di riferimento per la loro diagnosi e trattamento. Tuttavia, molte altre malattie genetiche rare con manifestazioni polmonari (disturbi genetici del metabolismo dei tensioattivi, sindrome di Birt-Hogg-Dubè, displasia broncopolmonare, enfisema lobare congenito, discinesia ciliare, enfisema ereditario dovuto a mutazioni di elastina con *cutis laxa*) rimangono ancora sottodiagnosticate con conseguente carenza di trattamenti specifici.

Le malattie polmonari complesse richiedono cure multidisciplinari e supporto psicosociale. La diagnosi precoce e l'accesso alle cure specialistiche possono migliorare i risultati per molte di queste condizioni.

ERN-LUNG affronta una serie di condizioni polmonari rare e complesse, tra cui fi-

brosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, fibrosi cistica, bronchiectasie da fibrosi non cistica, ipertensione polmonare, discinesia ciliare primaria, deficit di alfa-1 antitripsina, mesotelioma, disfunzione cronica di allotrapianto e altre malattie polmonari rare. ERN-LUNG fornisce ai pazienti l'accesso ai *team* membri interdisciplinari, fornendo seconde opinioni *online* su casi complessi senza richiedere ai pazienti di viaggiare. ERN-LUNG è attualmente composta da 60 operatori sanitari in 12 Paesi ed è organizzata in nove Reti centrali, che rappresentano la diversità delle malattie e delle condizioni che colpiscono il sistema respiratorio.

Oltre a questi sottogruppi di malattie, ERN-LUNG è anche organizzato in Comitati funzionali i cui obiettivi sono affrontare temi trasversali generali che interessano tutte le reti centrali attuali e future. Questi includono ricerca e studi clinici, questioni etiche, registri e biobanche, risultati riportati dai pazienti e qualità della vita, *quality management*, linee guida cliniche e migliori pratiche di cura, comunicazione e sensibilizzazione, assistenza transfrontaliera, formazione e istruzione medica continua.

Nella presente sezione *Malattie Rare del Polmone* gli esperti si occuperanno di volta in volta di una malattia rara polmonare, ponendo l'accento sui recenti successi ottenuti in ambito diagnostico, clinico e terapeutico.

Bibliografia di riferimento

- European Reference Network. Respiratory Diseases (ERN-LUNG). www.ern-lung.eu.
- Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2*. Versione del 30 maggio 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020). Roma: Istituto Superiore di Sanità 2020.
- SPAGNOLO P, DU BOIS RM, COTTIN V. *Rare lung disease and orphan drug development*. *Lancet Respir Med* 2013;1:497-87.

LTOT in BPCO

Vecchie-nuove evidenze e innovazione tecnologica

Andrea Melani

Introduzione

La prescrizione di ossigenoterapia domiciliare continuativa a lungo termine (LTOT) è pratica generalmente affidata all'*expertise* degli pneumologi. Le sue basi scientifiche risalgono a due studi randomizzati¹⁻² dei primi anni Ottanta condotti su soggetti stabili con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e ipossiemia moderata-grave (Tabella 1), dove LTOT migliorò significativamente la sopravvivenza. Da allora LTOT è stata prescritta a migliaia di soggetti con insufficienza respiratoria e non solo con BPCO. Le linee guida delle Società Scientifiche pneumologiche, fondate su questi 2 studi-chiave, raccomandano LTOT in soggetti stabili con ipossiemia a riposo in aria ambiente grave ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$), o anche di grado medio (PaO_2 fra 55 e 59 mmHg) se associata a evidenza di scompenso del cuore destro. In questi anni l'età media e le comorbidità nelle popolazioni ammesse a LTOT sono aumentate, mentre sono migliorati gli altri approcci terapeutici. Recentemente sono state emesse nuove linee guida dalla American Thoracic Society (ATS)³ e pubblicati due ampi studi (Tabella 1) su LTOT che meritano un commento.⁴⁻⁵ Il *Long-Term Oxygen Treatment*

Trial (LOTT)⁴ fu condotto per chiarire l'utilità di LTOT in soggetti con BPCO e ipossiemia stabile di grado lieve-medio a riposo (SpO_2 89-93%) e con significativa desaturazione ossiemoglobinica durante il test del cammino (43% dei partecipanti). In realtà questo secondo criterio di eleggibilità fu aggiunto dopo le difficoltà nell'arruolamento allorché fu anche riformulato l'*outcome* primario che incluse oltre alla mortalità anche il tempo alla prima ospedalizzazione per ogni causa. Il LOTT, che ebbe mediana di *follow-up* di 18,4 mesi, non mostrò alcun significativo vantaggio di LTOT rispetto al placebo, non solo nell'*outcome* primario, ma anche nei secondari che consideravano, fra l'altro, qualità di vita e distanza percorsa al test del cammino; certamente un limite dello studio, ammesso dagli stessi autori, consisteva nella ritrosia a partecipare allo studio stesso da parte di chi lamentava grave dispnea da sforzo fisico. Anche un altro recente studio controllato⁶, valutante se supplementi di ossigenoterapia durante attività riabilitativa fossero in grado di migliorare la capacità di esercizio fisico e la qualità di vita in 111 soggetti stabili con BPCO e desaturazione ossiemoglobinica durante sforzo fisico, non rilevò risultati significativi rispetto al placebo. Il ruolo di LTOT su sopravvivenza di soggetti stabili con BPCO e ipossiemia isolata notturna è stato investigato dallo stu-

U.O.S.A. di Pneumologia clinico-chirurgica (UTIP), Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena, melani@ao-siena.toscana.it

Studio, ref.	N. totale (% maschi)	Età media, anni	PaCO ₂ media, aa, mmHg	PaO ₂ aa, mmHg/ SpO ₂	FEV ₁ % pred	Criteri inclusione	O ₂ terapia	Outcome primario	Altri outcome
MRC ¹	87 (74)	58	50	54	–	PaO ₂ ≤ 60\$	15 h/die vs no O ₂ ^o	† 45% vs 67% ^a	≈ osp
NOTT ²	203 (79)	65	44	51	30	PaO ₂ ≤ 55 PaO ₂ ≤ 59 [^]	24 h/die vs 12 [*]	† 22% vs 41% ^b	≈ osp, SIP; MMPI, POMS; pvr, Ht
LOTT ³	738 (73)	69	NA	/89-93%	46	SpO ₂ < 93% o a 6MWT < 90% per ≥ 10 secondi	O ₂ ^{**} vs no O ₂	≈†hosp	≈ osp, QoL, PFT, 6MWT
INOX ⁴	243 (65)	66	42	67	41	CT90 ≥ 30% ["]	O ₂ notturno vs no O ₂	≈†P 47,5% vs 54%	≈ osp, AE, SF-36, SGRQ

Tabella 1. Caratteristiche di alcuni studi che hanno valutato il ruolo di LTOT in soggetti con BPCO stabile. Abbreviazioni: ref. = riferimento bibliografico; aa = in aria ambiente a riposo in veglia; ° = non fu fornita alcuna fonte ambulatoriale erogante, mentre la fonte di O₂ era diversa e il flusso di O₂ prescritto era quello minimo titolato a riposo con emogasanalisi arteriosa in grado di determinare una PaO₂ > 60 mmHg. Non era prevista alcuna variazione di flusso durante il sonno o l'esercizio fisico; \$ = + almeno un precedente episodio di scompenso del cuore destro e FEV₁ < 1,2; ^a = valutata a 5 anni di *follow-up*; ^{*} = la fonte di O₂ era diversa; solamente i soggetti con ossigenoterapia continuativa ricevettero anche un *device* ambulatoriale erogante O₂. L'ossigenoterapia fu titolata al flusso minimo in grado di determinare una PaO₂ > 60 mmHg in veglia a riposo e tale flusso fu arbitrariamente aumentato di 1 l/min durante il sonno e l'esercizio fisico; ^b = valutato a *follow-up* a 2 anni; † = mortalità; osp = ospedalizzazioni; 6MWT = test del cammino di 6 minuti; AE = eventi avversi; Ht = ematocrito; MMPI = *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*; PFT = test di funzionalità polmonare; POMS = *profile of mood states*; pvr = resistenze vascolari polmonari; QoL = valutazione della qualità di vita; SF-36 = *Short-form 36*, questionario sullo stato di salute; SGRQ = *St. George's Respiratory Questionnaire*; SIP = *sickness of impact profile*; [^] = come criteri aggiuntivi erano previsti edema o ematocrito ≥ 55 o p polmonare a ECG (3 mm in II, III, aVF); ≈ = indica assenza di differenze significative fra i gruppi ≈†hosp = tempo a morte o alla prima ospedalizzazione; ^{**} = ossigenoterapia continuativa (uso medio: 15,1 h/die) e solo durante il sonno e l'esercizio fisico (uso medio pari a 11,3 h/die). Tutti i soggetti in ossigenoterapia ricevettero sia un erogatore stanziale che uno ambulatoriale. Il flusso di ossigeno erogato a riposo era di 2 l/min, ma incrementato al livello minimo che garantiva valori di SpO₂ ≥ 90% durante il cammino; †P = morte o progressione clinica per eleggibilità a LTOT; ["] = erano inizialmente screenati 720 soggetti; ossigenoterapia era erogata con un concentratore e occhiali a flusso minimo tali da garantire ad un controllo pulsossimetrico notturno almeno il 90% del tempo di registrazione con saturazione > 90%.

dio randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato INOX (*International Nocturnal Oxygen Trial*)⁵ che prevedeva un *outcome* primario composito inclusivo di morte o comparsa di criteri per passaggio a LTOT. INOX, che escludeva soggetti con sindrome delle apnee del sonno (intese come indice di apnea-ipopnea > 14/h), non ha rilevato differenze a 4 anni fra chi praticava LTOT e il gruppo placebo.

Device eroganti ossigenoterapia

L'ossigenoterapia è praticata ricorrendo a ossigeno gassoso (GOX), ossigeno liquido (LOX) o concentratori di ossigeno. GOX, se adeguatamente stoccato, può essere conservato per mesi ed è particolarmente indicato per l'ossigenoterapia temporanea o per poche ore al giorno. È immagazzinato in bombole cilindriche di diverse dimensioni e peso. Il contenuto di GOX dipende

dalle dimensioni e dalla pressione di riempimento delle bombole e le più piccole sono anche considerate dispositivi mobili.

L'ossigeno è un gas a temperatura ambiente, ma passa in forma liquida a $< -240^{\circ}\text{C}$. Poiché circa un litro di ossigeno liquido si espande producendo 860 litri di GOX, LOX offre il vantaggio di immagazzinare grandi quantità di ossigeno in piccoli volumi. Serbatoi contenenti 30-40 litri di LOX mediamente durano 8-10 giorni fornendo ossigeno continuativamente a flusso di 2 l/min. I serbatoi più grandi sono anche idonei a trasbordare l'ossigeno in contenitori portatili. LOX è indicato per uso regolare continuativo perché se non usato si hanno comunque perdite per evaporazione pari a 0,5-1 kg al giorno per ogni contenitore.

I concentratori di ossigeno estraggono azoto dall'aria ambiente fornendo un gas contenente $> 90\%$ di ossigeno. I tradizionali concentratori di ossigeno hanno un peso di 10-15 kg, sono alimentati elettricamente e possono ininterrottamente erogare ossigeno a flusso compreso tra 0,5 e 10-15 l/min. Recentemente sono usciti modelli anche in grado di riempire una bombola con GOX per uso ambulatoriale e altri, detti concentratori di ossigeno portatili (POC), di piccole dimensioni e peso, alimentati a batteria (Figura 1). I POC più piccoli hanno produzione di ossigeno nel tempo relativamente limitata e, per ovviarvi, spesso erogano ossigeno in modo intermittente, durante la prima fase dell'inalazione, attraverso un *trigger* solitamente attivato dalla pressione negativa associata all'inalazione. Il tempo di salita, la forma e il volume del bolo di ossigeno possono di solito essere titolati in base al bisogno e *comfort* dell'utente.

Conclusioni

Il recente documento ATS³ raccomanda LTOT per almeno 15 h/die in adulti con



Figura 1. Esempio di concentratore di ossigeno portatile (POC).

BPCO e ipossiemia cronica grave ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o $\text{SpO}_2 \leq 88\%$) o media (PaO_2 56-59 mmHg o $\text{SpO}_2 = 89\%$) a riposo e con segni di scompenso del cuore destro. In adulti con BPCO e ipossiemia grave durante esercizio fisico ($\text{SpO}_2 \leq 88\%$) suggerisce ossigenoterapia con un *device* ambulatoriale. Esistono molti tipi di *device* ambulatoriali eroganti ossigenoterapia. Nel LOTT il *device* ambulatoriale doveva assicurare una durata almeno pari a 3h e peso non superiore a 3 kg prima della ricarica.⁴ Il documento ATS raccomanda LOX ai soggetti eleggibili per LTOT che escono di casa e richiedono un flusso continuo di O_2 pari ad almeno 3 l/min durante sforzo fisico. È anche riconosciuto che nelle interstiziopatie polmonari diffuse il significato clinico di ossigenoterapia domiciliare è diverso da quello per cui si conduce in BPCO.³

I recenti studi⁴⁻⁶ che non hanno rilevato risultati positivi per LTOT in soggetti con insufficienza respiratoria di grado lieve-medio da BPCO e ipossiemia isolata, notturna, o durante esercizio fisico, hanno dato

base scientifica al ruolo del pulsossimetro, un succedaneo economico e non invasivo dell'emogasanalisi arteriosa che appare sempre più diffuso specie dopo l'era COVID-19. È importante ricordare che il pulsossimetro mantiene alcuni limiti:

- ▶ non fornisce misurazioni essenziali che invece l'emogasanalisi rilascia, come i livelli di anidride carbonica e il pH;
- ▶ le misurazioni possono essere non accurate specie in situazioni cliniche come la bassa perfusione sanguigna o la presenza di movimento;
- ▶ ogni dispositivo utilizza algoritmi proprietari con prestazioni che possono variare ampiamente tra diversi modelli.

È possibile che nuovi modelli di pulsossimetro, come i cosiddetti *wearable* (Figura 2), potranno essere di più facile "usabilità" e

migliorare anche l'accuratezza dei risultati. Questo potrà anche servire a personalizzare la titolazione della ossigenoterapia nei soggetti in LTOT, una pratica sinora manuale e laboriosa, e selezionare con maggior precisione chi possa giovare di ossigenoterapia a fini sintomatici, come può accadere in soggetti con dispnea refrattaria ad altri trattamenti, ma che non si qualificano per LTOT. Sin d'ora i risultati del monitoraggio con pulsossimetro sono trasferibili anche a distanza con interazioni sincrone o asincrone tra *caregiver* e paziente. Probabilmente, in futuro, innovative tecnologie digitali automatizzate potranno modulare continuamente (e vantaggiosamente!) l'erogazione di ossigenoterapia secondo i segnali della pulsossimetria e le indicazioni dei medici.

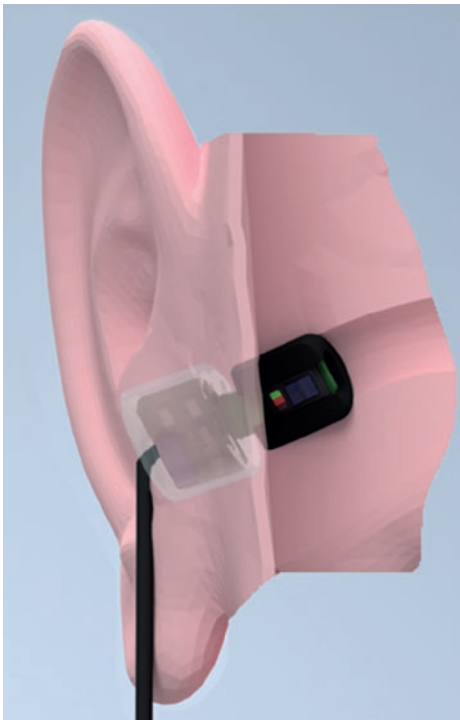


Figura 2. Sensore fotopletiomografico indossabile per pulsossimetria, posizionato nel condotto uditivo.⁷

Bibliografia

- 1) Medical Research Council Working Party. *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema*. Lancet 1981;1:681-6.
- 2) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial*. Ann Intern Med 1980;93:391-8.
- 3) JACOBS SS, KRISHNAN JA, LEDERER DJ, ET AL.; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Nursing. *Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:e121-41.
- 4) Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. *The randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation*. N Engl J Med 2016;375:1617-22.
- 5) LACASSE Y, SÉRIÈS F, CORBEIL F, ET AL.; INOX Trial Group. *Randomized trial of nocturnal oxygen in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2020;383:1129-38.
- 6) ALISON JA, McKEOUGH ZJ, LEUNG, ET AL. *Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation*. Eur Respir J 2019;53:1802429.
- 7) DAVIES HJ, WILLIAMS I, PETERS NS, MANDIC DP. *In-ear SpO₂: a tool for wearable, unobtrusive monitoring of core blood oxygen saturation*. Sensors 2020;20:4879.

Il ruolo della HFOT nel trattamento dell'insufficienza respiratoria da polmonite SARS-CoV-2 associata

Mariasole Porzio

L'efficacia della *high-flow-nasal cannula oxygen therapy* (HFOT) come terapia nel trattamento dell'ARDS è ormai consolidata, più controverso è il suo utilizzo nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria secondaria a COVID-19.

La malattia COVID-19 è caratterizzata da una polmonite interstiziale bilaterale, che rientra a pieno nella definizione di ARDS: è una condizione acuta con ipossiemia grave e infiltrati polmonari bilaterali non attribuibile a una disfunzione ventricolare sinistra. Dal punto di vista ventilatorio ha qualche peculiarità rispetto alle ARDS "classiche", in particolare una *compliance* dell'apparato respiratorio superiore a quella presente nei casi di grave ARDS. Questo dato è falsamente tranquillizzante, in quanto vi può essere un peggioramento subdolo e drammatico non anticipato da una grave dispnea a riposo e spiega anche il motivo per il quale i pazienti che giungono

alla nostra osservazione sono caratterizzati spesso da una discrepanza tra sintomatologia ed evidenza emogasanalitica.

Oltre a garantire una FiO_2 che può arrivare al 100%, elemento chiave della terapia considerata la severa ipossiemia che spesso si riscontra all'emogasanalisi, i presupposti fisiopatologici dell'utilizzo della HFOT nelle polmoniti COVID-19 sono la generazione di una PEEP estrinseca utile al reclutamento alveolare, ovvero "riaprire" zone polmonari che viceversa non sarebbero raggiunte dalla ventilazione, il miglioramento del *wash-out* dello spazio morto anatomico e della *clearance* mucociliare. Un vantaggio da non sottovalutare è l'estremo *comfort* dell'interfaccia, che rende ottimale la *compliance* dei pazienti all'ossigenoterapia, anche in considerazione del fatto che tale supporto respiratorio, nei pazienti con insufficienza respiratoria da polmonite bilaterale COVID-19 relata, va tenuto continuativamente per molti giorni (Figura 1).

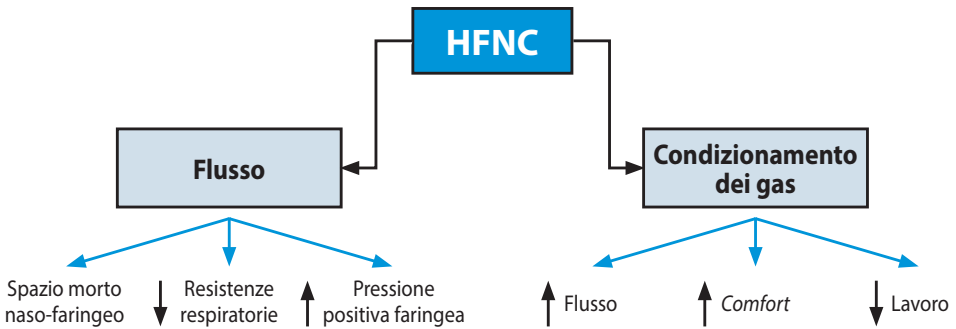


Figura 1. Meccanismo d'azione della HFNC.

I possibili limiti all'utilizzo della HFOT nei pazienti affetti da COVID-19 è il rischio associato all'aerosolizzazione delle particelle virali e l'aumentata dispersione delle *droplet*. Per questo motivo si invita sempre il paziente a indossare mascherina chirurgica e il personale sanitario dedicato a indossare mascherina FFP3 e *visor*, oltre agli altri dispositivi di protezione individuale (DPI) adeguati.

Il momento chiave del percorso terapeutico è la definizione della gravità della patologia. Tale valutazione va fatta tenendo conto del quadro radiologico, degli esami ematochimici, della presenza di comorbidità, della frequenza respiratoria e del rapporto P/F.

Quando cominciare la terapia con HFOT? La letteratura internazionale consiglia di iniziare la terapia con HFOT qualora non si raggiungesse una SpO₂ di 94-95% con i dispositivi classici per l'ossigenoterapia (occhiali nasali, maschera di Venturi, maschera *reservoir*). Il *target* si abbassa a 90-92% in caso di presenza di patologie polmonari croniche. I pazienti, inoltre, devono essere emodinamicamente stabili. Nel periodo novembre-dicembre 2020, in piena "seconda ondata", presso la U.O.C. Covid 1 dell'Ospedale "A. Carda-

relli" di Napoli, abbiamo curato 63 pazienti con polmonite bilaterale e insufficienza respiratoria moderata-grave SARS-CoV-2 associata. La nostra tendenza è quella di cominciare la terapia con HFOT quando la SpO₂ raggiunge 95-96% con maschera di Venturi con FiO₂ al 60%, ma in presenza di FR (frequenza respiratoria) > 25 atti/minuto. La frequenza respiratoria aumentata è associata a ipocapnia all'esame emogasanalitico, di conseguenza la nostra pO₂ andrà corretta per il grado di iperventilazione (pO₂ standard) e in tal modo avrà un valore ancora inferiore. Impostiamo un flusso non inferiore a 50 l/min, per beneficiare dell'effetto PEEP, e una FiO₂ tale da far raggiungere al paziente una SpO₂ di circa il 97%, quindi tenendoci più alti rispetto al *target* proposto dalla letteratura, vista la tendenza della SpO₂ nei pazienti iperventilanti e quindi ipocapnici a sovrastimare la SaO₂. Si procede al monitoraggio del paziente attraverso rilevazione SpO₂, emogasanalisi seriate e monitoraggio della frequenza respiratoria. A tal proposito gli indici di monitoraggio fondamentali per la corretta gestione di questi pazienti sono il P/F (paO₂/FiO₂) e il ROX index [(SpO₂/FiO₂)/FR] e hanno una valenza anche come indici prognostici. Il rapporto P/F



Figura 2. Paziente in posizione prona (mod. da Pérez-Nieto et al.).

< 150 e $ROX\ index < 4,90$, durante ossigenoterapia, sono indici prognostici del fallimento della terapia HFOT con *escalation* all'utilizzo di CPAP/NIV e alla ventilazione invasiva. Se gli scambi continuano a non migliorare, potremmo giovare di cicli di pronazione, una tecnica che migliora l'ossigenazione favorendo l'aumento della capacità funzionale residua e riducendo il *mismatch* ventilazione/perfusione anche se nel caso del paziente trattato con HFOT si tratta di un paziente cosciente, non sedato; pertanto non può essere sottoposto ai cicli di pronazione con durata e protocolli propri del paziente intubato (Figura 2).

Dei nostri 63 pazienti trattati con HFOT, 10 sono deceduti (15%), il 35% è guarito con il solo utilizzo della HFOT e il 38% ha necessitato di *escalation* a CPAP o NIV. Di questo 38%, una metà è guarita e l'altra metà è deceduta.

Un'altra applicazione della HFOT nei pazienti COVID-19 è l'ossigenoterapia di supporto post-IOT (intubazione oro-tracheale). Dei nostri 63 pazienti, 3 hanno beneficiato della HFOT al rientro nel nostro reparto, dopo essere stati in Terapia Inten-

siva e sottoposti a ventilazione invasiva. Tramite l'apposito raccordo per tracheostomia, abbiamo cominciato precocemente in questi pazienti terapia con HFOT, non solo per raggiungere FiO_2 adeguate, ma anche per garantire, attraverso il flusso umidificato e riscaldato, una maggiore *clearance* mucociliare evitando così il ristagno di secrezioni.

Pertanto la HFOT è un trattamento utile sia nell'evitare l'intubazione che nel fare da ponte all'intubazione oro-tracheale, eventualità da prendere frequentemente in considerazione durante lo stato pandemico per la carenza di posti letto in Terapia Intensiva. D'altra parte, una ritardata intubazione potrebbe aumentare la mortalità del paziente. Per tale motivo è importante usare la terapia con HFOT in un regime protetto con monitoraggio continuo del paziente e della sua risposta al trattamento.

In conclusione, la letteratura scientifica aveva già evidenziato l'utilità dell'HFOT nell'insufficienza respiratoria acuta iposiemica con miglioramento su *outcome* quali necessità di intubazione, mortalità e numero di giorni liberi da ventilazione. La pandemia da SARS-CoV-2 ha messo a dura prova il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) con un elevato carico assistenziale, sia domiciliare che ospedaliero, e, nella popolazione ospedaliera, si è comunque osservato un elevato numero di decessi. Per far fronte a tali problematiche si è proceduto a formulare e utilizzare protocolli nei quali i supporti ventilatori trovassero immediata collocazione. Tra questi, oltre all'ossigenoterapia convenzionale con occhiali nasali, con maschera di Venturi e con *reservoir*, oltre al casco CPAP e la NIV, un ruolo di ponte l'ha recitato l'utilizzo della HFOT. La nostra esperienza sembra indicare, come già espresso dalla letteratura,

che l'utilizzo precoce della HFOT può ridurre la necessità di *escalation* dei supporti ventilatori e migliorare mortalità e necessità di intubazione. I dati sopra riportati mostrano che oltre un terzo dei pazienti con insufficienza respiratoria moderata grave da polmonite bilaterale, trattati con sola HFOT, è guarito. La percentuale di pazienti che ha avuto bisogno di *escalation* a CPAP/NIV è stata del 38%, ma di questa oltre la metà è migliorata ed è tornata alla HFOT fino alla guarigione. Tali dati, ancora preliminari e da implementare con un maggior numero di pazienti, sono comunque indicativi di un ruolo da protagonista della HFOT nella gestione del paziente con insufficienza respiratoria moderata-grave da SARS-CoV-2 e sulla sua utilità nel migliorare *outcome* quali mortalità e minor necessità di intubazione.

Bibliografia di riferimento

- CALLIGARO GL, LALLA U, AUDLEY G, ET AL. *The utility of high flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: a multi-centre prospective observational study.* EClinicalMedicine 2020;28:100570.
- FRAT JP, THILLE AW, MERCAT A, ET AL.; FLOW-RALI Study Group e REVA Network. *High-Flow oxygen through nasal Cannula in acute hypoxemic respiratory failure.* N Engl J Med 2015;372:2185-96.
- PANADERO C, ABAD-FERNÁNDEZ A, RIO-RAMIREZ MT, ET AL. *High flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19.* Multidiscip Respir Med 2020;15: 693.
- PATEL M, GANGEMI A, MARRON R, ET AL. *Retrospective analysis of high-flow nasal therapy in COVID-19 related moderate- to severe hypoxaemic respiratory failure.* BMJ Open Respir Res 2020;7:e000650.
- PÉREZ-NIETO OR, GUERRERO-GUTIÉRREZ MA, DELOYA-TOMAS E, ET AL. *Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS.* Crit Care 2020;24:114.
- Società Italiana Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU). *Guidelines for diagnosis and treatment of COVID-19.* 2020.

F&P Optiflow™

F&P AIRVO™ 2

La terapia ad Alto Flusso



50 anni di esperienza nell'umidificazione e riscaldamento dei gas respiratori

www.fphcare.com

Fisher & Paykel
HEALTHCARE

Le ricadute in Pneumologia pediatrica dello *tsunami* COVID-19

Maria Elisa Di Cicco¹
Renato Cutrera²

L'anno 2020 segnerà uno spartiacque nella storia del genere umano: la pandemia da SARS-CoV-2 è arrivata come uno *tsunami* inatteso, stravolgendo le nostre vite e mietendone tantissime ogni giorno. Al 31 gennaio 2021, a livello mondiale si contano più di 100 milioni di infezioni e più di 2 milioni di morti: sono numeri impressionanti, ma possiamo solo immaginare le ricadute a lungo termine di tutto ciò che concerne la pandemia in termini di salute.

Certamente, in ambito sanitario, SARS-CoV-2 ha rivoluzionato ospedali, ambulatori e, più in generale, il nostro modo di lavorare, ma ha anche letteralmente stravolto l'epidemiologia delle patologie infettive respiratorie per le misure di mitigazione messe in atto per ridurre la circolazione del virus. In ambito pediatrico abbiamo assistito a un netto

e improvviso crollo delle infezioni respiratorie che invece solitamente caratterizzano la patologia acuta in autunno e in inverno, soprattutto dei bambini più piccoli, con la quasi completa scomparsa di patologie come la polmonite, la bronchiolite, ma anche le riacutizzazioni asmatiche. Tuttavia, se gli altri patogeni hanno mollato la presa, SARS-CoV-2 si è invece fatto vedere anche tra i nostri pazienti. Fin dai primi mesi di pandemia è apparso evidente come questo virus si comporti in modo molto diverso nei bambini rispetto agli adulti: è ormai assodato che il virus tende a provocare una malattia più lieve nei bambini, per motivi che vengono ricercati soprattutto nella loro diversa espressione dei recettori ACE2 e nella loro risposta immunitaria "addestrata" dai vaccini e dal ricorrere delle infezioni nei primi anni di vita, oltre che a condizioni respiratorie migliori al momento dell'infezione e alla minore esposizione al fumo di sigaretta rispetto agli adulti.¹

Nonostante ciò, recenti studi, anche italiani, hanno segnalato casi di bambini con COVID-19 grave, tale da richiedere il supporto intensivo, e anche alcuni decessi, questi

Per la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

¹Sezione di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, maria.dicicco@unipi.it

²U.O.C. Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

ultimi, comunque, in bambini con altre gravi comorbidità.^{2,3} Queste prime casistiche sembrano dimostrare un rischio aumentato di malattia grave proprio nei bambini con una o più comorbidità e in quelli di età inferiore a un anno.² Curiosamente, a differenza di quanto avviene negli adulti in cui SARS-CoV-2 causa malattia grave e/o morte soprattutto in pazienti con ipertensione arteriosa, cardiopatie, diabete e obesità, in età pediatrica le comorbidità più frequentemente associate a quadri severi sono le patologie respiratorie croniche. In ogni caso, globalmente, le malattie respiratorie croniche continuano a essere poco rappresentate nelle casistiche dei pazienti SARS-CoV-2, probabilmente perché questi pazienti e le loro famiglie erano già abituati a stili di vita attenti e a misure igieniche volte a ridurre il rischio di esacerbazioni infettive.⁴ Si ritiene, inoltre, che il trattamento continuativo con corticosteroidi inalatori (ICS) conferisca a questi pazienti un certo grado di protezione riducendo l'espressione di ACE2.⁵ Tuttavia, il rischio di morte in corso di COVID-19 in adulti con asma o BPCO sottoposti a dosaggi

elevati di ICS è risultato maggiore rispetto ai pazienti trattati con i soli broncodilatatori, a dimostrazione del fatto che probabilmente è la gravità della malattia sottostante a definire il livello di rischio di ciascuno. A oggi, il consiglio è di continuare i propri trattamenti allo scopo di mantenere un buon controllo della patologia; discorso a parte andrebbe fatto per i farmaci immunosoppressori, la cui gestione va valutata caso per caso dallo specialista.

I bambini affetti da una malattia respiratoria cronica, al di là del rischio di contrarre l'infezione e di sviluppare la malattia COVID-19, stanno pagando e pagheranno in futuro le grosse ricadute della pandemia sull'attività clinica (Tabella 1): infatti, la riduzione delle visite ambulatoriali, soprattutto durante la prima ondata pandemica, ha causato ritardi nella diagnosi e nella gestione delle esacerbazioni, ma anche nella diagnostica, soprattutto per quanto riguarda le malattie rare. D'altro canto, questa emergenza ha spinto i sistemi e le strutture sanitarie a implementare moltissimo e molto rapidamente la telemedicina, che era già disponibile da tempo, ma che veniva

Potenziale maggior rischio di sviluppare un quadro grave di COVID-19
Ritardi nella diagnosi e gestione delle esacerbazioni
Interruzione/rallentamento del <i>follow-up</i>
Ritardi nella fornitura di farmaci e <i>device</i>
Riduzione delle prove di funzionalità respiratoria eseguibili
Ritardi nella diagnostica delle malattie rare
<i>Digital divide</i> in ambito sanitario
Effetti psicologici (ridotta <i>compliance</i> ai trattamenti, stato ansioso, peggioramento salute mentale)
Ridotta produzione vitamina D per la scarsa esposizione al sole
Peggioramento delle abitudini alimentari con incremento del peso
Riduzione dell'attività fisica
Rallentamenti nella ricerca medica

Tabella 1. Effetti negativi diretti e indiretti della pandemia da SARS-CoV-2 sulle malattie respiratorie croniche.

utilizzata solo in categorie particolari di pazienti. Per il paziente cronico si tratta di una grande opportunità per mantenere la continuità assistenziale e il contatto con i propri medici, evitando il rischio di esposizione al virus recandosi in ospedale. Purtroppo, questi strumenti non sono per tutti: tendiamo a non pensarci e a non rendercene conto, eppure il *digital divide* non è una problematica esclusivamente appannaggio della didattica a distanza dei ragazzi, ma anche sanitaria.

Per quanto riguarda le valutazioni cliniche in presenza, durante la seconda ondata pandemica le attività sono riprese, ma è da segnalare un loro impoverimento dal punto di vista qualitativo, per la riduzione delle procedure prima eseguite di *routine*: per quanto riguarda le prove di funzionalità respiratoria, durante la prima ondata sono state tutte proscritte, limitandosi al solo impiego della spirometria, esclusivamente nei pazienti con patologia cronica grave, con patologie oncologiche, o in attesa di trapianto, come suggerito da tutte le principali Società Scientifiche di ambito respiratorio, nazionali e internazionali.⁶ Inoltre, le visite mediche sono contingentate e le prove di funzionalità respiratorie vengono ancora eseguite solo quando davvero necessario in termini di diagnosi o trattamento. Le manovre devono comunque essere eseguite in sicurezza, ovvero garantendo gli opportuni dispositivi di protezione individuale ai sanitari e una adeguata pulizia degli ambienti e della strumentazione dopo ogni test (Figura 1). Non sono secondarie le ricadute più strettamente legate alla quotidianità dei nostri pazienti: l'isolamento e il distanziamento sociale, insieme alla stigmatizzazione dei sintomi respiratori quali tosse e dispnea, hanno reso la qualità della vita dei pazienti respiratori pediatrici peggiore, e si sta assistendo a un progressivo decadimento della loro salute mentale. Lo stravolgimento



Figura 1. Gli operatori sanitari devono indossare adeguati dispositivi di protezione individuale in occasione dell'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria.

della loro *routine* sta anche ostacolando l'aderenza ai trattamenti, e la lunga permanenza in casa riduce la produzione di vitamina D (con perdita dei relativi benefici in termini di prevenzione delle infezioni) e impatta negativamente sulle abitudini alimentari. La riduzione o la cessazione dell'attività fisica, poi, per i nostri pazienti è stata ed è particolarmente limitante e grave, se consideriamo come questo tipo di attività rappresenti una fisioterapia respiratoria a tutti gli effetti.

Per quanto riguarda la ricerca, infine, la pandemia ha rallentato o interrotto molti *trial* clinici, a causa delle difficoltà nell'arruolamento dei pazienti per la paura del virus, della riduzione delle forniture di materiale e della redistribuzione di sanitari e ricercatori (oltre che di fondi) sulla gestione assistenziale dei pazienti COVID-19 e sugli studi sul virus, allo scopo di trovare quanto prima trattamenti e vaccini efficaci. Le ricadute di tutto ciò nell'ambito delle malattie respiratorie croniche infantili, soprattutto rare, sono facilmente immaginabili, specie per quanto

concerne l'identificazione di nuovi farmaci.

Come tutte le epidemie del passato, siamo convinti che anche questa pandemia giungerà alla fine e che SARS-CoV-2 diventerà progressivamente un'infezione endemica, anche grazie al progressivo incremento del numero di soggetti vaccinati. Fino ad allora, possiamo solo supportare i nostri pazienti respiratori cercando di star loro vicini con tutti i mezzi tecnologici a disposizione quando non è possibile dal vivo, e consigliando loro di attenersi al proprio programma terapeutico, di eseguire le vaccinazioni consigliate (influenza e pneumococco), di cercare di ridurre al minimo l'esposizione al fumo e all'inquinamento e di continuare a mantenersi fisicamente attivi. Domani sarà un altro giorno, ma ora siamo nella tempesta e dobbiamo far tesoro di questa esperienza e di tutto ciò che ci sta insegnando, per diventare medici e pediatri migliori.

Bibliografia

- 1) CRISTIANI L, MANCINO E, MATERA L, ET AL. *Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma.* Eur Respir J 2020; 55:2000749.
- 2) BELLINO S, PUNZO O, ROTA MC, ET AL. *COVID-19 disease severity risk factors for pediatric patients in Italy.* Pediatrics 2020;146: e2020009399.
- 3) GÖTZINGER F, SANTIAGO-GARCÍA B, NOGUERA-JULIÁN A, ET AL. *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study.* Lancet Child Adolesc Health 2020;4: 653-61.
- 4) MOELLER A, THANIKKEL L, DUIJTS L, ET AL. *COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres.* ERJ Open Res 2020;6:00409-2020.
- 5) HALPIN DMG, SINGH D, HADFIELD RM. *Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective.* Eur Respir J 2020;55:2001009.
- 5) BIGNAMINI E, CAZZATO S, CUTRERA R, ET AL. *Italian pediatric respiratory society recommendations on pediatric pulmonary function testing during COVID-19 pandemic.* Ital J Pediatr 2020;46:68.

Congresso
Ibrido

Pneumo
Trieste
2021



www.pneumotrieste.org

Trieste, 20-22 settembre 2021 Hotel Savoia Excelsior Palace

Vaccini anti-COVID-19 per tutti in emergenza

Giuseppe Monaco

I vaccini contro il COVID-19, attualmente utilizzati in Italia, contengono materiale genetico (RNA messaggero) che può essere veicolato da virus non in grado di replicarsi.

La pandemia da COVID-19 nel mondo occidentale può essere controllata adeguatamente solo con i vaccini. Ovviamente la vaccinazione non esime dal continuare a utilizzare le mascherine chirurgiche o FFP2 completamente aderenti al volto, il lavaggio frequente delle mani con soluzione idroalcolica per almeno 30 secondi, il distanziamento fisico di almeno un metro tra le persone, la ventilazione naturale degli ambienti chiusi in qualsiasi condizione meteorologica per almeno 60 minuti complessivi al giorno.

L'efficacia dei vaccini è dimostrata esclusivamente nel prevenire la malattia conclamata e le sue complicanze.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda tutti i vaccini approvati

dall'European Medicines Agency (EMA).

I vaccini a mRNA non possono propagare se stessi nelle cellule dell'ospite in quanto restano nel citoplasma, ma inducono la sintesi di antigeni del virus SARS-CoV-2 (che essi stessi codificano). Gli antigeni Spike del virus stimolano la risposta anticorpale della persona vaccinata con produzione di anticorpi neutralizzanti nei confronti della proteina Spike del virus SARS-CoV-2. Tuttavia, al momento attuale, non vi è alcuna raccomandazione per cui le persone vaccinate debbano sottoporsi a un test sierologico dopo l'immunizzazione. Questo atteggiamento potrà cambiare in futuro se i risultati di questi test si correleranno con la protezione dall'infezione. Specialmente nel caso in cui i test sierologici indichino tassativamente che siano richieste dosi di richiamo.

È importante notare che non tutti i test anticorpali disponibili evidenziano il titolo degli anticorpi diretti verso la proteina Spike. Infatti, per essere sicuri occorrerebbe consultare il foglio illustrativo del test anticorpale utilizzato tenendo presente che gli



MilesPauline

anticorpi verso la proteina Spike sono i primi a dileguarsi dopo l'infezione naturale.

Anche se non sussiste alcuna indicazione ufficiale per un prelievo di sangue atto a determinare la risposta anticorpale alla proteina Spike, alcuni pazienti possono decidere di sottoporvisi in quanto immunocompromessi oppure perché hanno una qualche ragione per essere preoccupati di non aver risposto alla vaccinazione (per esempio, sono immunosoppressi) oppure, ancora, sono semplicemente curiosi di conoscere il proprio stato immunitario dopo la vaccinazione.

Se tali test risultassero negativi è importante sottolineare che non sussistono ancora chiari correlati di protezione immunologica (o viceversa di mancata protezione) e quindi come risultato pratico in questo momento non è loro raccomandata la ripetizione della vaccinazione mRNA.

L'RNA messaggero è racchiuso in lipidi formati anche da polietilenglicole (PEG) denominato anche macrogol presente in altri farmaci e prodotti non farmaceutici di comune utilizzo quotidiano e responsabile della maggior frequenza di reazioni anafilattiche osservate (4,3 per milione di dosi somministrate a fronte di 1 rilevata con gli altri vaccini). I vaccini contengono anche altri eccipienti: 1,2-Distearoyl-sn-glycero-

3-phosphocholine, colesterolo, sodio fosfato bibasico diidrato, fosfato monobasico di potassio, cloruro di potassio, cloruro di sodio, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili, SM-102, DSPC, potassio diidrogeno fosfato, fosfato disodico diidrato.

Meccanismo d'azione dei vaccini a vettore virale

I vaccini a vettore virale utilizzano un virus dello scimpanzé (attualmente utilizzato in Italia) o adenovirus umani. Dopo la somministrazione, l'adenovirus modificato è incapace di modificarsi; si lega alla superficie delle cellule umane e penetra nel nucleo della cellula. Lì fornisce il codice genetico per produrre la proteina Spike del coronavirus. Le cellule immunitarie (cellule T) circolanti riconoscono lo stimolo della proteina Spike, inducono una risposta immunitaria cellulare e la produzione di anticorpi neutralizzanti il virus. Il sistema immunitario produce, inoltre, cellule dotate di memoria difensiva contro la proteina Spike del coronavirus, facilitando il riconoscimento e la risposta immunitaria rapida in caso di futura esposizione al coronavirus responsabile del COVID-19. La vaccinazione, quindi, introduce nelle cellule di chi si vaccina solo l'informazione genetica che serve per costruire copie della proteina Spike. L'adenovirus non è in grado di replicarsi e quindi non si può diffondere nell'organismo delle persone che hanno ricevuto la vaccinazione. Dopo la somministrazione l'informazione genetica viene degradata ed eliminata.

Efficacia

I risultati di questi studi hanno dimostrato che due dosi del vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty®) somministrate a distanza di 21 giorni l'una dall'altra possono impedire al 95% degli adulti

dai 16 anni in poi di sviluppare la malattia COVID-19 (intervallo di confidenza: 90-97,9%).

I risultati di questi studi hanno dimostrato che due dosi del vaccino Moderna™, somministrate a distanza di 28 giorni l'una dall'altra, sono state in grado di impedire al 94,1% degli adulti dai 18 anni, vaccinati, di sviluppare la malattia COVID-19 (intervallo di confidenza: 89,3-96,8%).

Il vaccino Oxford-AstraZeneca, AZD-1222, nei soggetti vaccinati con il regime posologico approvato (2 dosi a qualunque intervallo tra una e l'altra) ha un'efficacia del 63,09% (intervallo di confidenza: 51,81-71,73%) nei confronti dell'infezione sintomatica da SARS-CoV-2. L'efficacia del vaccino risulta maggiore quando l'intervallo tra le dosi è maggiore. In particolare, i nuovi dati, pubblicati a marzo 2021 sulla rivista *The Lancet*, indicano un'efficacia pari all'81,3% (intervallo di confidenza: 60,3-91,2%) quando la seconda dose viene somministrata nel corso della dodicesima settimana.

La strategia dell'OMS, nell'incertezza della capacità dei vaccini di interrompere la trasmissione dell'infezione, è quella di proteggere tutti gli operatori sanitari del pianeta e tutte le persone a rischio, tra cui gli anziani che vivono in strutture residenziali presenti in tutto il mondo. In tale ambito, l'OMS ha approvato i vaccini Comirnaty®, Moderna™ e Oxford-AstraZeneca per un loro utilizzo contro il COVID-19 come previsto dal proprio programma di emergenza sanitaria.

Ci si aspetta che tali vaccini possano fornire una qualche protezione nei confronti delle 3 varianti (B.1.1.7 Regno Unito, B.1.351 Sudafrica, B.1.1.28.1 Brasile/Giappone) in quanto elicitano un'ampia risposta immunitaria che coinvolge un'am-

pia gamma di anticorpi neutralizzanti e linfociti T. Pertanto, le varianti nate dalle mutazioni avvenute nel genoma RNA virale non dovrebbero rendere i vaccini completamente inefficaci. Qualora tali vaccini dovessero mostrarsi meno efficaci contro una o più varianti sarà possibile cambiarne la composizione per proteggere le persone anche nei confronti di tali varianti.

I dati continuano a essere raccolti e analizzati ed è pertanto opportuno segnalare, non solo, il fallimento vaccinale, qualora si verifici dopo 14 giorni dalla seconda dose una malattia sintomatica in persona vaccinata, ma anche il sequenziamento del tampone molecolare risultato positivo.

Bibliografia di riferimento

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19. Rapporto numero 1 - Periodo dal 27/12/2020 al 26/01/2021.*
- CEREDA D, TIRANI M, ROVIDA F, ET AL. *The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.* Arxiv 2020; 2003.09320.
- SHIMABUKURO TT, COLE M, SU JR. *Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021.* JAMA 2021;325:1101-2.
- VOYSEY M, COSTA CLEMENS SA, MADHI SA, ET AL. *Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials.* Lancet 2021;397:881-91.
- World Health Organization (WHO). *Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines.* 19 February 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- World Health Organization (WHO). *Lists two additional COVID-19 vaccines for emergency use and COVAX roll-out. AstraZeneca/Oxford-developed vaccines to reach countries in the coming weeks.* 15 February 2021. <https://www.who.int/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out>.

Impatto del tipo e del *burden* di fibrillazione atriale sugli eventi tromboembolici

Giovanni Massimiliano Tortora
Francesco Angelo Maria Brasca
Fabio Lorenzo Canevese
Maria Carla Casale
Giovanni Luca Botto

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia sostenuta di maggior riscontro nella pratica clinica. La prevalenza di FA nell'adulto è del 2-4%. Il dato si attende possa raddoppiare nei prossimi 40 anni sia per la maggior longevità attesa della popolazione sia per la costante ricerca della quota di FA asintomatica. La FA si associa a un'aumentata mortalità e morbidità. Una delle complicanze più temibili è rappresentata dalla comparsa di eventi tromboembolici, in particolare l'ictus cerebrale. Il rischio di tromboembolismo correla con l'aumento dei punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASC, anamnesticamente determinati.¹

L'impatto del tipo di FA sul rischio tromboembolico ha evidenziato risultati contrastanti, pertanto, i punteggi di rischio e le linee guida non tengono conto del tipo di FA nel valutare l'indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO).¹

Fibrillazione atriale clinica e rilevazione delle aritmie atriali attraverso i dispositivi impiantabili

La FA è un'aritmia che può progredire col tempo, passando da una forma intermittente a una continua in circa il 25% dei pazienti, in dipendenza dell'età, della cardiopatia associata o dell'assunzione di terapia antiaritmica.¹

Sulla base della presentazione clinica e dei dati anamnestici di durata, sono stati descritti diversi tipi di FA (Tabella 1). Tuttavia, questa classificazione risulta incompleta

U.O. di Cardiologia, Ospedale "Guido Salvini", ASST Rhodense, Garbagnate Milanese, Milano; U.O. di Cardiologia - Elettrofisiologia, P.O. di Rho, ASST Rhodense, Milano, gtortora@asst-rhodense.it

sia in ragione degli episodi di FA che decorrono asintomatici sia in dipendenza della durata del monitoraggio ECG utilizzato.

Molti dei dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED) permettono un mo-

nitoraggio continuo della attività elettrica atriale attraverso cui è possibile identificare la presenza di aritmie atriali asintomatiche, raccogliendo informazioni circa la data/ora di insorgenza, la loro durata e la

Tipologia FA	Definizione	Commenti
FA di prima diagnosi	Fibrillazione atriale che non è mai stata diagnosticata prima, indipendentemente dalla durata dell'aritmia o dalla presenza e severità dei sintomi relati alla FA.	È la forma che viene diagnosticata alla prima presentazione clinica, indipendentemente dai sintomi o dalla durata dell'aritmia.
FA parossistica	Che si auto-limita, generalmente entro 48h. Alcune FA parossistiche possono perdurare fino a 7 giorni. Episodi di FA che vengono cardio-vertiti entro 7 giorni possono essere considerati parossistici.	La classificazione estende la durata del singolo episodio di FA fino a 7 giorni, ma la probabilità di ripristino spontaneo di ritmo sinusale è bassa dopo le 48h.
FA persistente	FA che durano più di 7 giorni, inclusi gli episodi che vengono interrotti da una cardioversione, sia farmacologica sia elettrica, dopo 7 o più giorni.	È la forma di FA che persiste oltre i 7 giorni o che richiede un'interruzione perché venga ripristinato il ritmo sinusale.
FA persistente long-standing	FA che persiste per ≥ 1 anno quando si decide di adottare una strategia di controllo della frequenza.	È una forma di FA che perdura ≥ 12 mesi, quando è richiesta una strategia di controllo della frequenza.
FA permanente	FA che viene accettata dal paziente (e dal medico). Quindi, interventi finalizzati al controllo del ritmo, per definizione, non vengono proposti ai pazienti con FA permanente. Qualora debba essere necessariamente adottata una strategia di controllo del ritmo, l'aritmia verrà riclassificata come FA persistente long-standing.	È una forma di FA per la quale la cardioversione non viene tentata, dal momento che l'aritmia viene accettata sia dal paziente che dal medico. La FA permanente rappresenta più un atteggiamento terapeutico rispetto a un naturale attributo fisiopatologico della FA, e il termine non deve essere usato nel contesto di un controllo del ritmo con farmaci antiaritmici o con l'ablazione della FA.

Tabella 1. Definizione delle diverse forme di fibrillazione atriale (mod. da Hindricks G et al.¹). FA = fibrillazione atriale.

frequenza cardiaca determinata.² Nella Tabella 2 sono elencate le definizioni riferite alle aritmie rilevabili attraverso i CIED.

Con il termine di eventi atriali a elevata frequenza (AHRE) si identifica una tachi-

cardia atriale (TA) o FA che supera una soglia di frequenza (atriale) predefinita.³ Gli episodi rilevati per più di 5-6 minuti presentano un'accuratezza del 95% nell'identificare un AHRE. L'incidenza di AHRE

Tipo di aritmia	Definizione
Eventi atriali a elevata frequenza (AHRE)	Eventi atriali a elevata frequenza sono definiti come episodi tachiaritmici atriali con frequenza > 190 battiti/minuto rilevati da dispositivi elettronici impiantabili.
Fibrillazione atriale subclinica (SCAF)	Eventi atriali a elevata frequenza (> 6 minuti e < 24h) in assenza di sintomi correlati, in pazienti con dispositivi elettronici impiantabili, rilevati attraverso monitoraggio continuo dell'ECG (intracardiaco) e senza una precedente diagnosi (mediante ECG o monitoraggio Holter) di FA.
FA silente o asintomatica	FA documentate in assenza di qualsiasi sintomo o precedente diagnosi che presentano spesso complicazioni correlabili alla FA (per esempio, ictus, scompenso cardiaco, ecc.).

Tabella 2. Definizioni riferite alle aritmie atriali rilevate attraverso i dispositivi cardiaci impiantabili e relative abbreviazioni (mod. da Gorenek B et al.³). FA = fibrillazione atriale.

nei portatori di CIED varia a seconda del disegno dello studio, della cardiopatia sottostante, della presenza/assenza di storia di FA clinica, della soglia di durata degli AHRE, del tipo di dispositivo e del periodo di *follow-up*.³ I principali studi sui CIED, riportati nella Tabella 3, hanno dimostrato un'incidenza di AHRE variabile dal 20 al 50%, per diverse durate di osservazione.

L'opportunità di utilizzare un monitoraggio continuo della TA/FA nei portatori

di CIED ha generato il concetto di “*burden* di FA” che viene definito come il tempo complessivo giornaliero di TA/FA che un paziente presenta in uno specifico intervallo temporale.²

La valutazione del “*burden* di FA” nei CIED include sia episodi asintomatici sia sintomatici il cui rapporto è dimostrato essere 12:1. La valutazione dei soli episodi sintomatici porterebbe a una evidente sottostima del “*burden* totale di FA”.

Autori	Numero pazienti	Durata <i>follow-up</i>	Cut-off di frequenza	Soglia di durata della FA	Frequenza ETE	Frequenza ETE (minore vs maggiore soglia di durata di FA)
GLOTZER TV ET AL. ⁴	312	27 mesi (media)	> 220 bpm	5 minuti	6,7 (p = 0,020)	3,2% in totale (1,3% vs 5%)
CAPUCCI A ET AL. ⁵	725	22 mesi (media)	> 174 bpm	24 ore	3,1 (p = 0,044)	1,2% annuale
BOTTO GL ET AL. ³	568	1 anno (media)	> 174 bpm	CHADS ₂ + durata FA	NA	2,5% in totale (0,8% vs 5%)
GLOTZER TV ET AL. ⁶	2.486	1,4 anni (media)	> 175 bpm	5,5 ore	2,2 (p = 0,060)	1,2% in totale (1,1% vs 2,4%)
SHANMUGAM N ET AL. ⁷	560	370 giorni (media)	> 180 bpm	3,8 ore	9,4 (p = 0,006)	2,0% in totale
HEALEY JS ET AL. ⁸	2.580	2,5 anni (media)	> 190 bpm	6 minuti	2,5 (p = 0,007)	(0,69% vs 1,69%)
BORIANI G ET AL. ⁹	10.016	2 anni (media)	> 175 bpm	1 ore	2,11 (p = 0,008)	0,39% per anno in totale
TURAKHIA MP ET AL. ¹⁰	9.850	1-30 e 91-120 giorni prima dell'ictus	> 175 bpm	5,5 ore	4,2 per vit. K	ND
WITT CT ET AL. ¹¹	394	4,6 anni (media)	Frequenza nominale	6 minuti	2,30 (p = 0,028)	1,80% per anno
SWIRYN S ET AL. ¹²	5.379	22,9 mesi	Frequenza nominale	TA inizio/fine su ≠ EGM reg.	1,51 (p < 0,05)	ND
VAN GELDER JC ET AL. ¹³	2.455	2,5 anni (media)	> 190 bpm	24 ore	3,24 (p = 0,003)	3,1 per anno

Tabella 3. Rapporto tra la fibrillazione atriale rilevata e gli eventi tromboembolici nei principali studi clinici sui dispositivi cardiaci impiantabili. ETE = eventi tromboembolici; FA = fibrillazione atriale; NA = non applicabile; ND = non disponibile.

Rischio di *stroke* nei differenti tipi di FA

La relazione tra tipo di FA e rischio di ictus, indipendentemente dai punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂VASC, costituisce un importante argomento di discussione, reso ancora più complesso dall'evidenza che il profilo di rischio dei pazienti con FA parossistica è differente rispetto alle altre forme di FA poiché, in genere, riguarda una popolazione più giovane, con minor prevalenza di cardiopatia strutturale o comorbidità e di conseguenza anche con un ridotto rischio di eventi tromboembolici o emorragici.¹⁴

I trial randomizzati controllati (RCT) sulla TAO, benché eterogenei, hanno permesso una revisione del ruolo del tipo di FA nel predire il tromboembolismo nell'era degli anticoagulanti orali non-vitamina K antagonisti (NOAC). Alcune analisi *post hoc* dei principali RCT sui NOAC (ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF e RE-LY)¹⁵⁻¹⁸ hanno evidenziato che il rischio di ictus/embolia sistemica (ES) è significativamente minore nei pazienti con FA parossistica rispetto ai pazienti con FA persistente o, in particolare, permanente.

I dati di questi studi sono stati recentemente inseriti in un'ampia metanalisi coinvolgente 70.447 pazienti con diversi tipi di FA. La forma parossistica ha confermato un'incidenza minore di ictus/ES rispetto alla forma persistente/permanente. È interessante notare come i sanguinamenti maggiori non fossero sostanzialmente differenti nei diversi tipi di FA a probabile dimostrazione che l'effetto della complessità dell'aritmia sugli eventi tromboembolici non riflette un differente profilo di pazienti in merito alla prevalenza di fattori di rischio clinico o comorbidità (in tal caso la relazione di rischio varrebbe anche per gli

eventi emorragici), ma piuttosto riveste un ruolo di possibile predittore indipendente di tromboembolismo.¹⁹

Anche i dati derivanti da registri di popolazione, in quanto molto eterogenei, esprimono la difficoltà nel trovare la giusta relazione tra tipo di FA e rischio di tromboembolismo. Un'ulteriore metanalisi, che include dati provenienti da 12 studi coinvolgenti circa 100.000 pazienti in TAO, conferma che la FA non-parossistica è associata a un significativo aumento di eventi tromboembolici rispetto alla FA parossistica, anche in questo caso con una simile incidenza di sanguinamenti.²⁰

La capacità dei CIED di rilevare la FA subclinica consente di quantificare il "burden di FA", ma si propone soprattutto come strumento per identificare la soglia di *burden* al di sopra della quale si associa un effettivo aumento del rischio di ictus/ES tale da richiedere la prescrizione di TAO. Gli studi hanno dimostrato che un elevato "burden di FA" si associa a un maggiore rischio di ictus,⁸ la domanda ancora irrisolta è quale sia la soglia al di sopra della quale anche i pazienti a basso rischio clinico (CHA₂DS₂VASC < 2) possano beneficiare della TAO.

Conclusioni e prospettive cliniche

La FA è associata a un significativo aumento di morbidità, la più grave delle quali è rappresentata dai fenomeni tromboembolici cerebrali.

Il rischio di eventi tromboembolici correla con un aumento dei punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂VASC.

Le attuali linee guida non fanno distinzione tra i vari tipi di FA in termini di indicazione alla TAO, facendo riferimento ai soli punteggi di rischio clinico.¹

I maggiori studi e le più ampie metanalisi hanno evidenziato come i pazienti con forme più complesse di FA siano a maggior rischio di eventi tromboembolici rispetto a quelli con FA parossistica.

Inoltre, la possibilità di monitoraggio continuo della FA offerto dai dispositivi cardiaci impiantabili ha generato il concetto di “*burden* di FA”, definito come il tempo per giorno che un paziente passa in FA, durante un periodo di osservazione. Tale concetto è stato assunto per descrivere la dinamica temporale della FA non solo in termini di presenza, ma anche in termini di durata degli episodi, che possono decorrere sintomatici o asintomatici.

Sebbene un aumento del “*burden* di FA” sia generalmente associato a un aumento del rischio di eventi embolici, non è ancora ben chiarita quale sia la soglia oltre la quale questo rischio aumenta. È importante quindi, valutare con attenzione la relazione tra “*burden* di FA” e rischio tromboembolico nei principali studi.

Il tipo di FA, o ancor meglio, il “*burden* di FA”, potrebbe essere considerato nella valutazione del rischio tromboembolico e di conseguenza dell’indicazione alla terapia anticoagulante, come già avviene per le variabili cliniche di predizione di rischio. Questo varrebbe in particolare per i pazienti a rischio clinico più basso ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASC} < 2$)

È necessario infine procedere con nuove ricerche atte a comprendere meglio la relazione tra il tipo di FA e le patologie concomitanti, rinunciando all’approccio dicotomico al quale siamo abituati (FA presente/assente o comorbidità presenti/assenti), favorendo invece un’analisi quantitativa di questi aspetti valutando il carico aritmico (tipo di FA o “*burden* di FA”) e il grado di complessità evolutiva di ciascun

stratificatore clinico, permettendo così di ottimizzare il profilo di rischio del paziente e, conseguentemente, di perfezionare l’indicazione alla terapia anticoagulante.

Bibliografia

- 1) HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, ET AL.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- 2) BOTTO GL, PADELETTI L, SANTINI M, ET AL. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:241-8.
- 3) GORENEK B, BAX J, BORIANI G, ET AL.; ESC Scientific Document Group. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1556-78.
- 4) GLOTZER TV, HELLKAMP AS, ZIMMERMAN J, ET AL.; MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODE Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-9.
- 5) CAPUCCI A, SANTINI M, PADELETTI L, ET AL.; Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1913-20.
- 6) GLOTZER TV, DAOUD EG, WYSE DG, ET AL. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.
- 7) SHANMUGAM N, BOERDLEIN A, PROFF J, ET AL. Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *EP Europace* 2012;14:230-7.
- 8) HEALEY JS, CONNOLLY SJ, GOLD MR, ET AL.; for the ASSERT Investigators. Subclinical atrial

- fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
- 9) BORIANI G, GLOTZER TV, SANTINI M, ET AL. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508-16.
- 10) TURAKHIA MP, ZIEGLER PD, SCHMITT SK, ET AL. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1040-7.
- 11) WITT CT, KRONBORG MB, NOHR EA, ET AL. Early detection of atrial high rate episodes predicts atrial fibrillation and thromboembolic events in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2015;12:2368-75.
- 12) SWIRYN S, ORLOV MV, BENDITT DG, ET AL.; RATE Registry Investigators. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation* 2016;134:1130-40.
- 13) VAN GELDER IC, HEALEY JS, CRIJNS HJGM, ET AL. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017;38:1339-44.
- 14) BORIANI, C. LAROCHE, I. DIEMBERGER I, ET AL. 'Real world' management and outcomes of patients with paroxysmal versus non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry. *Europace* 2016;18:648-57.
- 15) STEINBERG BA, HELLKAMP AS, LOKHNYGINA Y, ET AL.; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288-96.
- 16) AL-KHATIB SM, THOMAS L, WALLENTIN L, ET AL. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34:2464-71.
- 17) LINK MS, GIUGLIANO RP, RUFF CT, ET AL.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (effective anticoagulation with Factor Xa next generation in atrial fibrillation- thrombolysis in myocardial infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10: e004267.
- 18) FLAKER G, EZEKOWITZ M, YUSUF S, ET AL. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:854-5.
- 19) ZHANG W, XIONG Y, YU L, ET AL. Meta-analysis of stroke and bleeding risk in patients with various atrial fibrillation patterns receiving oral anticoagulation. *Am J Cardiol* 2019;123: 922-8.
- 20) GANESAN AN, CHEW DP, HARTSHORNE T, ET AL. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1591-602.

La NIV nel paziente anziano

Anna Zito¹
Antonio Greco²

L'invecchiamento fisiologico è determinato da cambiamenti anatomici (Tabella 1) ed è associato a un progressivo declino della funzione polmonare con conseguente variazione del *pattern* respiratorio finalizzato a mantenere uno scambio dei gas efficace.

Ulteriormente correlato al declino della funzione respiratoria vi è il progressivo deficit di funzione del diaframma legato a malnutrizione e conseguente riduzione della massa muscolare, il suo anomalo rapporto tensione-lunghezza, secondario alla anomala curvatura per cifosi dorsale e ricurvamento dello sterno, e il calo della sua resistenza, più marcata nei pazienti con scompenso cardiaco per riduzione del flusso sanguigno.

L'insieme di questi fenomeni spiega la riduzione della PaO_2 con l'avanzare dell'età calcolabile con la formula di Sorbini [$PaO_2 = 109 - (0,43 \times \text{età})$ per i soggetti > 65 anni], circa 6 mmHg dai 20 ai 70 anni, che, associata alla fisiologica riduzione

della capacità vitale di circa il 10-20 ml all'anno, 50 ml nel fumatore, spiega perché l'anziano, anche "sano", sia più vulnerabile in caso di eventi acuti coinvolgenti la funzione respiratoria: per esempio, in caso di polmonite che causi iperventilazione, la disfunzione dei muscoli respiratori può causare dispnea e ridotta tolleranza all'esercizio fisico con peggioramento del *performance status*.

Gli anziani costituiscono l'8,4-15,3% dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva ogni anno, per via dell'aumentata incidenza di malattie quali lo scompenso cardiaco e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), cause rispettivamente del 36,5 e 31% delle ospedalizzazioni e di insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica.

Nonostante gli anziani "sani" non abbiano di per sé una prognosi infausta quando ricoverati nei reparti di Rianimazione, l'età condiziona nel 50% dei casi la scelta di sottoporre l'anziano a cure invasive.

D'altro canto, è vero che l'età e la ventilazione meccanica invasiva sono fattori indipendenti di mortalità, doppia nei pa-

¹ U.O.C. di Geriatria, U.O. di Terapia Subintensiva Pneumologica, Università Campus Bio-medico, Roma, a.zito@unicampus.it

² S.C. di Geriatria, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo, Foggia, agreco@operapadrepio.it

Tipo di alterazione legata alla senescenza	Principali conseguenze
Aumento della cifosi dorsale, ricurvamento dello sterno	Maggiore rigidità della gabbia toracica
Alterazioni della giunzione neuromuscolare, perdita dei neuroni periferici	Denervazione selettiva delle fibre muscolari di II tipo del diaframma e del nervo frenico
Sarcopenia	Riduzione dell' <i>endurance</i> muscolare
Perdita del ritorno elastico del polmone	Aumento della <i>compliance</i> polmonare
Aumento della pressione di chiusura delle vie aeree	Sviluppo di <i>pattern</i> respiratorio con volumi correnti minori e aumento della frequenza respiratoria. Riduzione della gittata cardiaca. Incremento dello spazio morto alveolare. Riduzione delle capacità di scambio gassoso.

Tabella 1. Alterazioni polmonari legate alla senescenza.

zienti anziani rispetto a quelli più giovani.

Alla luce di questi dati è importante utilizzare un approccio meno invasivo possibile e la ventilazione meccanica non invasiva (NIV) gioca un ruolo cruciale per la capacità di ridurre il ricorso all'intubazione rispetto alla sola terapia con ossigeno anche nei pazienti *over 75* (7,3% *vs* 65% del gruppo trattato con terapia medica)¹, rendendola trattamento di scelta nell'insufficienza respiratoria acuta da ogni causa. La letteratura ne documenta un utilizzo doppio nei pazienti *over 80* rispetto a quelli più giovani (60% *vs* 32%), particolarmente quando vi sia un DNR per condizioni cliniche o età, con una mortalità per gli *over 85* sovrapponibile a quella dei pazienti più giovani, comunque la metà rispetto all'attesa età e comorbidità.

Ulteriore beneficio per i pazienti con DNR è la riduzione della mortalità a lungo termine: 51% a 6 mesi, ulteriormente diminuita in caso di dimissione a domicilio con la NIV rispetto ai pazienti dimessi con solo ossigeno (21% *vs* 43,5% a 1 anno e 31% *vs* 65,2% a 3 anni), il dato si associa

anche a riduzione della spesa sanitaria del 50% e delle riospedalizzazioni.²

Frequentemente purtroppo i pazienti anziani sono ventilati, anche se in modalità non invasiva, in Terapia Intensiva o in Unità di Cure Intensive Respiratorie, benché sia noto che il ricovero in questi ambienti si associ a un netto peggioramento dello stato funzionale.

Gonzalo e coll.³ hanno analizzato gli *outcome* della NIV applicata per acidosi respiratoria su pazienti con età media di 80 anni in un reparto di Cure Respiratorie, all'interno di una Unità pneumologica, confermando pari efficacia in termini di miglioramento di pH a 24 ore e mortalità (21,2% *vs* 21,7%), rispetto a una popolazione più giovane nello stesso *setting*. In particolare, i pazienti dello studio, oltre che molto anziani, erano fragili, con riduzione delle *performance* fisiche, necessità di *caregiver* nel 51% dei casi e DNR nel 65% dei casi. I parametri associati a una maggiore mortalità confermano quelli identificati da Scarpazza e coll.⁴ nella popolazione anziana: basso pH, alta PaCO₂, maggior

numero di comorbidità, maggior punteggio APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) e più basso score nella Glasgow Coma Scale.

Sebbene alcuni studi segnalino l'età fra i fattori indipendenti di rischio per mortalità¹, è possibile che la situazione emogasanalitica basale rappresenti il più importante predittore di fallimento della NIV, anche quando la condizione di base (edema polmonare, BPCO o Sindrome delle apnee ostruttive del sonno – OSAS) ne costituisca indicazione al trattamento. Nello studio di Kara e coll.⁵ però non

sono emerse differenze nella percentuale di successo della NIV per età e comorbidità mentre emerge fra le cause associate a fallimento la fragilità, misurabile mediante la Edmonton Frailty Scale - EFS (Tabella 2), della quale alcuni componenti, modificabili, possono essere oggetto di intervento.

Questa problematica, intimamente correlata al *setting* di trattamento diventa cruciale: purtroppo i valori emogasanalitici basali e in particolare il pH condizionano il successo della NIV e imporrebbero anche per i pazienti anziani, in assenza di DNR, il trattamento in ambiente protetto dove si

DOMINIO	ITEM	0 PUNTI	1 PUNTO	2 PUNTI
Cognitivo	Fornire al paziente un foglio con un cerchio pre-disegnato di circa 10 cm e fornire le seguenti istruzioni: "Immagini che questo sia un orologio. Metta i numeri nelle posizioni corrette e le lancette che segnano le 11 e 10".	Nessun errore	Piccoli errori nel posizionamento dei numeri	Altri errori
Stato di salute	Quanti ricoveri ha avuto nello scorso anno? In generale, come giudicherebbe la sua salute?	0 "eccellente", "molto buona", "buona"	1-2 "discreta"	> 2 "cattiva"
Dipendenza funzionale	Per quante di queste attività richiede assistenza: preparazione dei pasti, fare la spesa, usare i mezzi di trasporto, usare il telefono, pulizie della casa, lavare i panni, gestire il denaro, gestire i farmaci.	0-1	2-4	> 4
Supporto sociale	Quando ha bisogno di aiuto, può contare su qualcuno che è disposto e capace di aiutarla?	Sempre	A volte	Mai
Uso di farmaci	Usa 5 o più farmaci prescritti dal medico in maniera regolare? A volte si dimentica di prendere i farmaci?	No No	Sì Sì	
Nutrizione	Ha perso peso recentemente tanto che i vestiti hanno iniziato a starle larghi?	No	Sì	
Umore	Si sente spesso triste o depresso	No	Sì	
Continenza	Perde le urine involontariamente?	No	Sì	
Performance fisica	Far sedere il paziente su una sedia con lo schienale appoggiato al muro e mettere un segno sul pavimento a 3 metri di distanza. Fornire le seguenti istruzioni: "Quando dirò 'via' si alzi e cammini alla sua andatura normale fino al segno sul pavimento, poi torni indietro e si sieda di nuovo".	0-10 s	11-20 s	> 20 s, oppure il paziente si rifiuta, oppure necessita di assistenza

Tabella 2. Edmonton Frailty Scale. Totale punteggio = $\infty/17$; 0-5: robusto; 6-7: vulnerabile; 8-9: fragilità lieve; 10-11: fragilità moderata; 12-17: fragilità grave.

possa procedere rapidamente a intubazione qualora necessario (Tabella 3). La degenza in Terapia Intensiva però è per il paziente anziano nel 75% dei casi una condizione di non ritorno allo *status quo* per l'assenza di contatto con i familiari, la perdita del ritmo sonno-veglia e la privazione di sonno; il monitoraggio multiparametrico invasivo ne impedisce la mobilitazione con peggioramento dello stato cognitivo, comparsa o aggravamento del *delirium* e aumentato fabbisogno di sedativi.

Un *setting* alternativo è costituito dall'Unità di Subintensiva Pneumogeriatrica⁶ in

cui pazienti molto anziani con deterioramento cognitivo sono stati sottoposti con successo a NIV nel contesto di un approccio multidisciplinare e secondo il metodo della valutazione multidimensionale, con particolare attenzione alla promozione del contatto con i familiari e presenza anche continuativa di un parente, mobilitazione precoce, controllo della polifarmacologia e scelta del corretto *setting* di dimissione. È emerso che il deterioramento cognitivo non è un limite assoluto al trattamento con la NIV e i casi di agitazione psicomotoria con difficoltà di adattamento alla ventilazione sono stati

Item	Terapia Intensiva	Unità di Cure Respiratorie Intensive	Subintensiva Pneumogeriatrica	Reparto
N. totali di medici				
Durata della degenza				
Monitoraggio multiparametrico				
Disponibilità di materiali				
Staff esperto in NIV				
Familiarità con le decisioni di fine vita				
Possibilità di intubazione rapida				
Costi sanitari				
Valutazione del giusto <i>setting</i> di assistenza post dimissione				
Gestione del <i>delirium</i>				
Mobilitazione precoce				
Valutazione della fragilità				
Team multidisciplinare				

Legenda	Molto favorevole	Favorevole	Sfavorevole
---------	------------------	------------	-------------

Tabella 3. Modelli di assistenza respiratoria.

trattati con l'ausilio dei familiari, metodiche di salvaguardia del corretto ritmo sonno/veglia, e, qualora necessario, con antipsicotici di seconda generazione, come la quetiapina, senza ricorrere a benzodiazepine o altri sedativi maggiori.

Indubbiamente, i pazienti più anziani hanno un maggior numero di nuove ospedalizzazioni e, spesso, necessità di proseguire il trattamento ventilatorio a domicilio a 6 e 12 mesi in rapporto allo scarso recupero funzionale post-dimissione che ne incrementa la fragilità e ne peggiora la qualità di vita, mettendo in discussione l'indicazione all'utilizzo a domicilio della NIV.

Anche in quest'ambito l'età di per sé non dovrebbe essere criterio di esclusione degli anziani dalla NIV domiciliare, sebbene in passato ne mancasse la dimostrazione del beneficio, soprattutto in relazione al peggioramento neuropsicologico e alle difficoltà di adattamento al ventilatore. Successivamente, ne è stata documentata l'efficacia negli *over 75*; Comer e coll.⁷ evidenziano il raggiungimento degli stessi *outcome* rispetto alla popolazione più giovane senza differenze significative nei parametri ventilatori impostati: miglioramento degli scambi gassosi, minor ricorso al sistema sanitario e interruzione del trattamento solo nel 6% della popolazione. Il maggior miglioramento emogasanalitico a fronte di una peggiore funzione respiratoria basale rispetto ai giovani rende particolarmente incoraggianti i risultati se si considerano le alterazioni fisiologiche del polmone anziano.

In conclusione, le evidenze attuali suggeriscono di utilizzare la NIV nell'insufficienza respiratoria come prima scelta in tutti i pazienti *over 65*, di scegliere soprattutto per i soggetti più fragili un *setting* multidisciplinare dove venga applicato un piano assistenziale che valuti globalmente il paziente

e non solo l'evento "insufficienza respiratoria". Parimenti, non deve essere negata la prosecuzione del trattamento ventilatorio a domicilio per criterio anagrafico, soprattutto quando il paziente abbia dimostrato durante il ricovero tolleranza e motivazione e quando alla dimissione vi sia supporto familiare.

Bibliografia

- 1) NAVA S, GRASSI M, FANFULLA F, ET AL. *Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial*. Age Ageing 2011;40:444-50.
- 2) LUJÁN M, MORENO A, VEIGAS C, ET AL. *Non-invasive home mechanical ventilation: effectiveness and efficiency of an outpatient initiation protocol compared with the standard in-hospital model*. Respir Med 2007;101:1177-82.
- 3) SEGRELLES CALVO G, ZAMORA GARCÍA E, GIRÓN MORENO R, ET AL. *Non-invasive ventilation in an elderly population admitted to a respiratory monitoring unit: causes, complications and one-year evolution*. Arch Bronconeumol 2012;48:349-54.
- 4) SCARPAZZA P, INCORVAIA C, AMBONI P, ET AL. *Long-term survival in elderly patients with a do-not-intubate order treated with noninvasive mechanical ventilation*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011;6:253-7.
- 5) KARA I, AYDOĞDU M, GURSEL G. *The impact of frailty on noninvasive mechanical ventilation in elderly medical intensive care unit patients*. Aging Clin Exp Res 2018;30:683.
- 6) LAUDISIO A, SCARLATA S, PEDONE C, ET AL. *Noninvasive ventilation in older adults admitted to a pneumogeriatric unit*. J Am Geriatr Soc 2014;62:1195-7.
- 7) COMER DM, OAKES A, MUKHERJEE R. *Domiciliary non-invasive ventilation in the elderly. Effective, tolerated and justified*. Ulster Med J 2015;84:22-5.

Appropriatezza diagnostica e terapeutica in asma e BPCO

Ruolo della Medicina Generale

**Filippo Bove¹, Laura Merone¹, Vincenzo Russo¹,
Annamaria Scamardella¹, Alfonso Scilla¹,
Massimo Smaldone¹, Vincenzo D'Agostino²,
Antonio Casciotta², Fausto De Michele³**

Introduzione

Nella ASL Napoli 2 Nord, la U.O.C. di Farmacoeconomia, Farmacovigilanza, Appropriatezza e Monitoraggio della Spesa Farmaceutica (qui di seguito abbreviata in U.O.C. di Farmacoeconomia), conducendo una analisi sulla spesa per i farmaci del sistema respiratorio in un arco di tempo di circa 5 anni, ha rilevato un elevato consumo di salbutamolo in pazienti sotto i 40 anni e un consumo non appropriato delle associazioni precostituite β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA)/steroidi inalatori (ICS) nei pazienti sopra i 40 anni.

Da questa osservazione, è partita una richiesta di collaborazione con la Medicina Generale del Territorio per comprendere tale comportamento prescrittivo e modificarlo.

Partendo dall'evidenza che le patologie dell'apparato respiratorio rappresentano un problema di sanità pubblica di forte impatto socio-economico, è stato teorizzato che un percorso diagnostico adeguato, comprendente la valutazione dello stadio di gravità della malattia, l'impostazione di una terapia razionale, l'educazione del paziente e un programma di monitoraggio, dovrebbe costituire i passaggi attraverso cui realizzare un percorso medico corretto per un migliore controllo sulla patologia e sulla gestione dei farmaci, con conseguente migliore sostenibilità della spesa sanitaria.

La difficoltà di accesso, sul nostro territorio, a un esame spirometrico è stata in-

¹ Medico di Medicina Generale, ASL Napoli 2 Nord, Distretto Sanitario 35, Cooperativa "Progetto Leonardo", Napoli, filippo.bove@mac.com

² U.O.C. di Farmacoeconomia, Farmacovigilanza, Appropriatezza e Monitoraggio della Spesa Farmaceutica, ASL Napoli 2 Nord, Napoli

³ U.O.C. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

dividuata come concausa nell'origine della inappropriata prescrizione riscontrata.

È stato inoltre teorizzato che la disponibilità di esami spirometrici senza liste di attesa per i pazienti, eseguiti dai Medici di Medicina Generale (MMG), avrebbe potuto migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica.

Materiali e metodi

Stabilite queste premesse, è partito il progetto "reSPIRO Flegreo". Gli attori di tale progetto sono stati tre:

- Cooperativa "Progetto Leonardo";
- U.O.C. di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria dell'A.O.R.N. "A. Cardarelli" sotto la Direzione del Dr. Fausto De Michele;
- U.O.C. di Farmacoeconomia della ASL Napoli 2 Nord.

La Cooperativa "Progetto Leonardo", nel 2013, era costituita da 46 MMG operanti nel Distretto Sanitario 35 della ASL Napoli 2 Nord.

La popolazione del Distretto Sanitario 35, seguita dalla Cooperativa, era di circa 64.000 assistiti (corrispondente a circa il 60% della popolazione totale esclusa quella in carica ai Pediatri di Libera Scelta - PLS).

L'utilizzo da parte di tutti i soci del medesimo *software* di gestione professionale e la presenza di un *server* locale, in cui sono periodicamente concentrati i dati di tutti i soci, hanno permesso la realizzazione di studi osservazionali e interventistici. La U.O.C. di Farmacoeconomia della ASL Napoli 2 Nord ha fornito, in comodato d'uso, ai MMG, che hanno effettuato le spirometrie di primo livello, tre apparecchi Spirolab III e il rimanente materiale di consumo per eseguire gli esami spirometrici. Inoltre, in parallelo alla Cooperativa, ha effettuato una rilevazione sul consumo

dei farmaci prima, durante e dopo l'anno di durata del progetto.

Il Distretto Sanitario 35 comprende 3 comuni: Bacoli, Monte di Procida e Pozzuoli. In base alla densità della popolazione e alla sua distribuzione sul territorio del Distretto Sanitario, sono stati individuati 6 MMG ripartiti nei tre comuni.

I 6 MMG sono stati formati all'esecuzione delle spirometrie, presso l'U.O.C. di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria dell'A.O.R.N. "A. Cardarelli" di Napoli.

Il percorso formativo è stato sviluppato in 3 sedute teorico-pratiche, ognuna della durata di 4 ore circa. La fase operativa del Progetto, invece, è iniziata nel mese di luglio 2013; durante tale periodo, le spirometrie sono state eseguite dai MMG formati affiancati dai Collaboratori del Dr. De Michele qui con il compito di Supervisor.

Nel corso dell'anno del progetto "reSPIRO Flegreo", durante incontri periodici programmati, partendo dai referti degli esami spirometrici eseguiti, sono state eseguite valutazioni e osservazioni sugli esami stessi; in alcuni di questi incontri sono stati coinvolti anche i Soci della Cooperativa che avevano inviato i pazienti all'esame. Tale progetto, che inizialmente doveva avere la durata di un solo anno, alla scadenza è stato prorogato per altri due anni.

I pazienti, per poter essere arruolati nel progetto "reSPIRO Flegreo", dovevano possedere una delle seguenti caratteristiche cliniche:

- presentare, alla data di inizio dello studio, diagnosi di asma e/o Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), senza avere effettuato alcun esame spirometrico (elezione primaria);
- soggetti di entrambi i sessi con età > 45 anni fumatori o ex fumatori, sintomatici e con anamnesi positiva di esposi-

zione cronica ambientale o lavorativa a polveri e/o sostanze gassose nocive (elezione secondaria);

- pazienti con familiarità per asma o rinite allergica;
- pazienti obesi ($BMI > 30$);
- pazienti affetti da rinite allergica.

I pazienti, con queste caratteristiche, sono stati prenotati direttamente dal MMG che li ha in carico, senza liste di attesa. All'atto della prenotazione, il MMG inviante, nella scheda di prenotazione, indicava in quale classe il paziente era posizionato. Il paziente veniva invitato a sospendere almeno 24 ore prima dell'esame, qualsiasi terapia broncodilatatrice.

Prima dell'esame, al paziente è stata chiesta l'eventuale abitudine al tabagismo e sono stati rilevati peso, altezza; sono state evidenziate eventuali alterazioni scheletriche (per la correzione dell'altezza), è stato verificato se risultasse portatore di protesi mobile; in tal caso veniva invitato alla sua rimozione.

Veniva effettuata l'anamnesi per valutare la presenza di controindicazioni all'esame spirometrico o all'eventuale test di reversibilità, raccolte informazioni sulla terapia continuativa eseguita dal paziente, verificata la conferma della sospensione della terapia broncodilatatrice da almeno 12-24 ore.

La prova funzionale respiratoria consiste in un esame spirometrico semplice (sono eseguiti tre spirogrammi distinti con la manovra lenta e successivamente tre manovre distinte di espirazione forzata), se necessario, si sottopone il paziente al test di reversibilità con salbutamolo 400 mcg e viene ripetuta la espirazione forzata.

Risultati

Ha eseguito l'indagine il 90% dei pazienti prenotati, con soddisfacente qualità tecnica dei test effettuati. I risultati sono

stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da pazienti appartenenti ad altri distretti non coinvolti nel progetto. Nei primi 10 mesi (681 pazienti studiati) si è evidenziata una diminuzione dell'incidenza di nuove diagnosi di asma (dal 1,67 al 1,30%) e un lieve aumento delle diagnosi di BPCO (da 0,22 a 0,23%). Tra i pazienti sottoposti a *screening* sono emersi 65 nuovi casi di asma e 31 di BPCO, modificando la diagnosi dall'una all'altra patologia in 8 e 5 casi rispettivamente.

È stata registrata una diminuzione dell'inappropriatezza terapeutica (diminuzione del 52% nella prescrizione di antileucotrienici nella BPCO e del 24% di LAMA nell'asma lieve e moderata). Nel periodo dello studio si segnala la diminuzione del 75% dei ricoveri per DRG riferibili a BPCO e del 22% di quelli riferibili all'asma per pazienti provenienti dal Distretto Sanitario 35 negli Ospedali dell'ASL partenopea.

Nei pazienti che sono stati sottoposti all'esame spirometrico, l'incremento della registrazione del dato sul tabagismo risulta essere aumentato del 23,54% rispetto al basale.

La motivazione, data a questo comportamento, è il diverso impegno che il MMG opera nella registrazione dell'anamnesi relativa al tabagismo, quando questo dato fa parte di un set di indicatori per una determinata patologia, rispetto a quando il paziente viene in ambulatorio per altra problematica sanitaria.

Altro dato riscontrato, è che, tra i soggetti che avevano dichiarato di essere fumatori, si è registrato un lieve decremento, nel corso dei due anni del progetto, della percentuale di coloro che fumano più di 10 sigarette/die (dal 73,44% si raggiunge il 66,92%) con un aumento della percentuale di coloro che fumano meno di 10 sigarette/

die (dal 24,26 al 29,07%) e dei fumatori di pipa o sigaro (dal 2,3 al 4,01%). Dato riconducibile a un tentativo di disassuefazione dal fumo, ma che ha la necessità di interventi più mirati per ottenere risultati stabili.

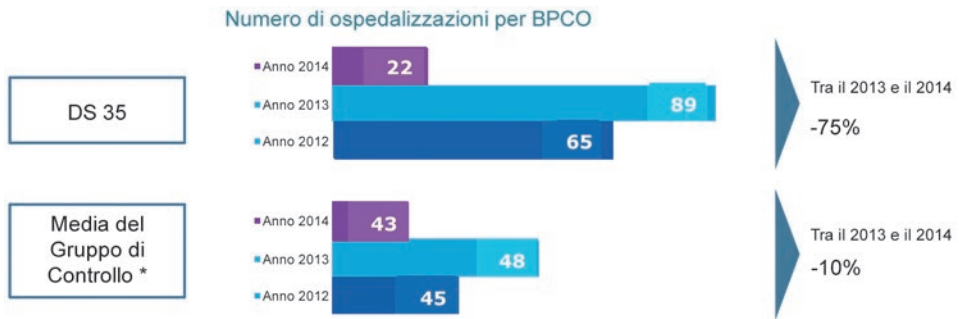
Nel 2014, rispetto al 2013, vi è stata una riduzione del 75% dei ricoveri nelle strutture ospedaliere della ASL per DRG riferibili a BPCO (Figura 1) e del 22% di quelli riferibili all'asma per pazienti pro-

venienti dal Distretto Sanitario 35 (quello in cui sono state eseguite le spirometrie). Tale decremento, non si è ottenuto negli altri 12 Distretti della ASL di Napoli.

Aumento, per ogni classe di farmaci, dell'aderenza alla terapia (Figura 2).

Conclusioni

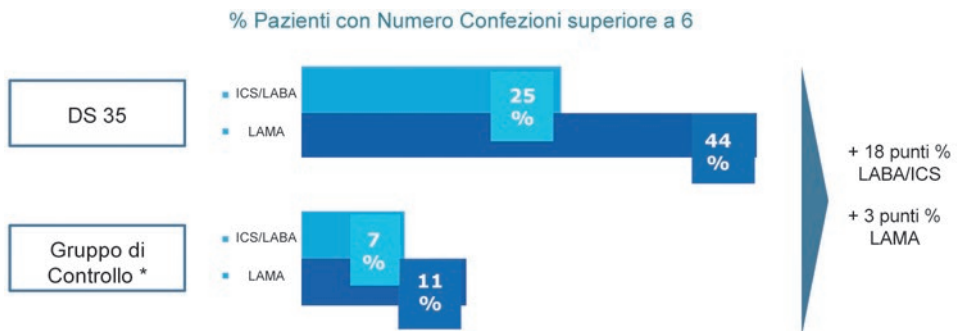
Sulla base di tutti i dati raccolti è risultato evidente che l'esecuzione di indagini



(*) Gruppo di controllo - Altri distretti ASL NA 2 NORD

Fonte: Servizio Farmacoeconomia - ASL NA 2 NORD

Figura 1. Progetto "reSPIRO Flegreo" dell'ASL di Napoli 2 Nord. I risultati evidenziano che le ospedalizzazioni per BPCO si sono ridotte.



(*) Gruppo di controllo - Altri distretti ASL NA 2 NORD

Fonte: Servizio Farmacoeconomia - ASL NA 2 NORD

Figura 2. Progetto "reSPIRO Flegreo" dell'ASL di Napoli 2 Nord. I risultati evidenziano che l'aderenza alla terapia è migliorata.

funzionali in un *setting* di Medicina Generale adeguatamente formato ha consentito di migliorare l'appropriatezza diagnostico-

terapeutica, garantire emersione di patologia e ridurre la frequenza di ospedalizzazioni (Figura 3).

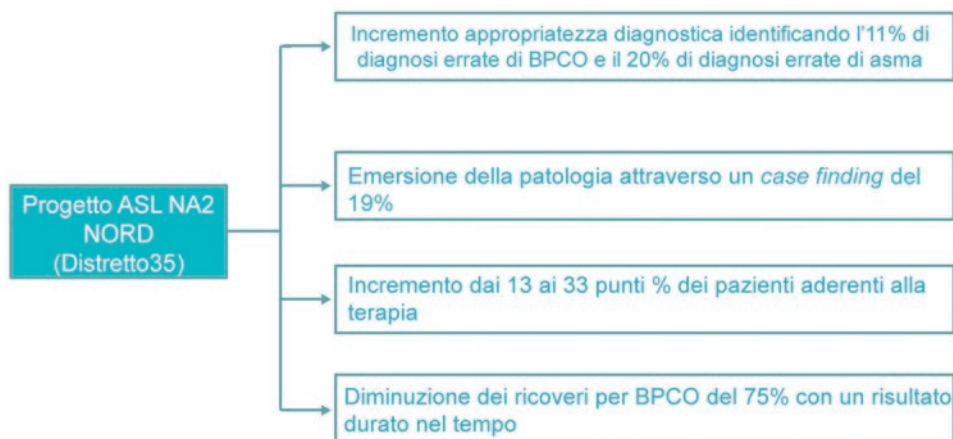


Figura 3. Evidenze raggiunte dal progetto “reSPIRO Flegreo” dell’ASL di Napoli 2 Nord.

Tutto questo si traduce in una ottimizzazione della gestione clinica delle patologie respiratorie croniche ostruttive e in una adeguata razionalizzazione della spesa sanitaria.

Nel 2018 sulla base dei risultati raggiunti con questo studio pilota la Regione Campania ha deciso di estendere con identiche modalità operative il progetto su base regionale (progetto AGIRE – Appropriatezza clinica Gestionale In Regione Campania per la BPCO).

Bibliografia di riferimento

- BETTONCELLI G, BLASI F, BRUSASCO V, ET AL. *The clinical and integrated management of COPD*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31: 3-21.
- CORRADO A, ROSSI A. *How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study*. Respir Med 2012;106:989-97.
- JONES RCM, PRICE D, RYAN D, ET AL; Respiratory Effectiveness Group. *Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of clinical cohort*. Lancet Respir Med 2014; 2:267-76.
- Osservatorio Nazionale sull’Impiego dei Medicinali (OSMED). *L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015.
- SORIANO JB, ZIELINSKI J, PRICE D. *Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet 2009;374:721-32.

La verità nel pensiero moderno

(Terza parte)

Franco M. Zambotto

Il lemma tardolatino *modernus* deriva da modo che significa ora ossia *haec aetas* e fece la sua apparizione sul finire del V secolo nelle *Epistulae pontificum* di Gelasio.

Nella storiografia modernità è un arco temporale che va dalla fine del Medioevo alla prima metà del XIX secolo.

A Cambridge c'era una scuola di neoplatonici che faceva capo a Edward Herbert of Cherbury¹ (Eyton on Severn 1583-London 1648) e che divideva la verità in quattro parti:

- ▶ *veritas apparentiae*, che consiste nell'aspetto fenomenico ossia come noi coi sensi percepiamo il reale;
- ▶ *veritas conceptus*, che consiste nel come noi elaboriamo e categorizziamo intellettualmente il reale. Trattasi della cosiddetta *apprehension* del reale, fondamento dei concetti;
- ▶ *veritas rei*, ossia il vero nelle cose;
- ▶ *veritas intellectus*, che consiste nel come noi elaboriamo mentalmente (c.d. riflessione) ogni percezione del reale entrando nella intimità delle cose.

La realtà diventa così fondamento dei giudizi metafisici. L'universo (il reale) e la mente umana (intelletto) sono strutturati per essere corrispondenti.

Da questa corrispondenza nasce l'istinto umano per le *notitiae communes*.

Gianbattista Vico² (Napoli 1668-1744) sostiene la tesi che la verità umana ha il suo fondamento nella verità divina.

All'atto della creazione Dio attribuisce la verità a tutti gli elementi ossia Dio agisce nella verità.

La verità umana è quella cui giunge l'uomo nel corso della Storia coordinando tutti i dati a lui accessibili e interpretandoli nelle varie forme di conoscenza che egli uomo denomina scienze.

Quando in religione si parla di *Verbum* si intende l'insieme della verità divina e della verità di tutte le cose create.

Fino a questo momento il paradigma classico della verità era a cavallo di due componenti: fisica e metafisica. Allorquando si inizia a proclamare la progressiva autosufficienza della Ragione umana come già si era fatto nello Averroismo latino, si genera una separazione fra verità logica

Primario emerito di Pneumologia, ULSS I Dolomiti, Feltre, francomariazambotto@icloud.com



Giambattista Vico

e verità ontologica altrimenti detta verità metafisica. Nasce in tal maniera il dualismo nella verità.

Cambia di conseguenza anche il rapporto fra religione e filosofia. In religione non tutto è dimostrabile e un ruolo fondamentale è giocato dalla Fede. In filosofia tutto deve essere dimostrato e per la Fede non c'è spazio. Molte verità di Fede non trovano una chiara dimostrazione nella Ragione. Anzi sono del tutto incomprensibili.

La separazione definitiva fra *res cogitans* e *res extensa* venne compiuta da René Descartes (Francia 1596 - Stoccolma 11 febbraio 1650, morì di polmonite) in un Collegio dei Gesuiti.

Con lui il paradigma classico della verità (divina-umana) viene polarizzato verso l'umano. Da prevalentemente metafisico il paradigma della verità viene trasformato in prevalentemente umano.

Tuttavia, l'interesse di Cartesio si focalizza non tanto sulla definizione di verità ma piuttosto sui criteri di verità, sul metodo della sua ricerca, su come raggiungerla al massimo livello.

La definizione di verità con la quale egli si confronta è quella di San Tomaso, appresa da studente nel contesto della *Ratio studiorum* dei Collegi della Compagnia di Gesù.

Per San Tommaso la verità è "la corrispondenza del pensiero con lo oggetto". Questa definizione è puramente nominale, non ne insegna la essenza e non fornisce i criteri che guidano l'uomo nella conquista della verità mediante l'uso della ragione detta per tale motivo *bona mens*.

In pratica, usando un linguaggio a noi più familiare, non è una definizione operativa.

Ma allora come facciamo noi a stabilire quando la corrispondenza veritativa è raggiunta?

"La aritmetica e la geometria risultano di gran lunga più certe delle altre discipline perché vertono attorno a un oggetto puro e semplice e non suppongono alcuna cosa che la esperienza abbia resa incerta".³ Così scriveva Descartes.

La prima delle regole costituisce il fondamento del metodo cartesiano e consiste nella "applicazione costante e rigorosa della evidenza".

A sua volta, la prima delle regole si fonda sull'intuito che viene definito da Cartesio così: "è un concetto della mente pura e attenta e un concetto così ovvio e distinto da non lasciare intorno a sé il minimo dubbio".⁴

Ne deriva che la certezza che noi riponiamo nell'intuito origina dalla fiducia che la Ragione pone in se stessa come facoltà di distinguere il vero dal falso. La prima regola del metodo cartesiano per cercare la verità recita: "non accogliere mai nulla per vero che non conoscessi essere tale per evidenza".

La prima e più evidente delle certezze è il "cogito ergo sum". Con questa frase Cartesio voleva affermare la esistenza rea-

le del soggetto pensante. E inoltre voleva dire che il cogitare (pensare) in se stesso è il principio regolativo della conoscenza.

La conoscenza (ossia le scienze) non hanno più un fondamento ontologico (metafisico o teologico) come in epoca classica ma hanno trovato un fondamento gnoseologico. Tuttavia, il fondamento ontologico non è scomparso dall'orizzonte cartesiano ma rimane come garante della capacità veritativa dell'uomo. Il fondamento ontologico resta Dio come nella antichità.

Per dirla in termini filosofici "non è più la verità che funge da principio ontologico e legge regolativa della attività di pensiero ma è il pensiero stesso che svolge un ruolo di criterio nei confronti della verità".⁵

Il primato viene attribuito alla conoscenza intesa come rappresentazione o immagine del reale (idee) ottenuta con la osservazione diretta della realtà o mediante

strumenti di conoscenza detti per questo motivo "scientifici".

Non è difficile intravedere, nella dottrina cartesiana sulla verità e nel correlato metodo cartesiano di ricerca, i germi della futura Medicina fondata sulle evidenze (EBM) nonché delle idee regolatorie dei protocolli dei nostri *trial* clinici. In parole povere, il vero è ciò che è conforme alle idee che mi sono fatto circa il reale, ovviamente utilizzando *bona mens*, buoni strumenti, buon metodo.

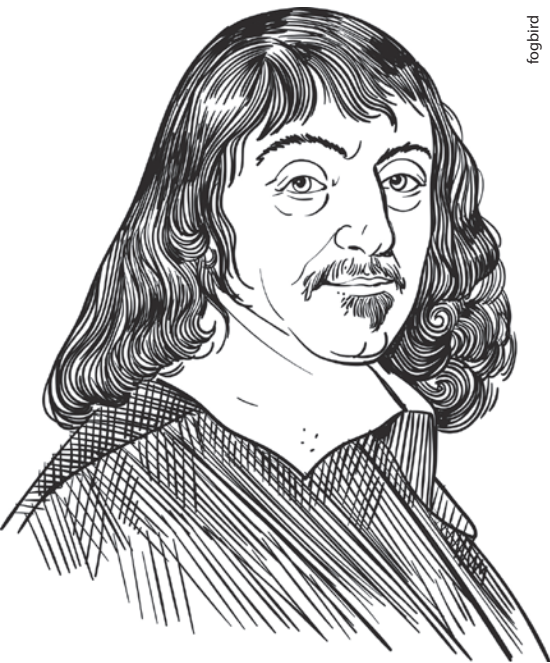
Per restare in epoca contemporanea citiamo uno scritto di Sensini⁶: "nella sintesi fra oggettività scientifica e soggettività del paziente sta quindi la corretta applicazione della metodologia basata sulle evidenze, in cui l'applicazione delle proposte derivanti dalla ricerca clinica scientificamente validata (le idee rappresentative del reale) è affiancata dalla valorizzazione della verificabilità empirica (applicazione metodica delle idee rappresentative) delle conoscenze da parte del medico".

Ovviamente la applicazione delle idee rappresentative del reale gode di ampio margine di variabilità intorno all'asse portante della EBM, perché altrettanto ampia è la variabilità/complessità clinica con la quale il medico si trova a confrontarsi.

Risuonano molto cartesiane le parole⁷: "L'EBM non è una verità assoluta ma un metodo, in grado di fornire risposte solo a domande poste in termini compatibili, cioè a domande la cui interpretazione sia oggettiva".

Queste peraltro rappresentano soltanto una delle prospettive da cui può essere inquadrata la complessità del paziente.

Infatti, le prestazioni sanitarie inerenti agli aspetti strettamente clinici delle malattie rappresentano solo una parte delle cure e le decisioni dei medici sono largamente



René Descartes

influenzate dalle esigenze/preferenze dei pazienti, soggetti di diritto, capaci di autode-terminazione, collocati in un contesto spazio-temporale e socio-culturale ben definito.

Per tutte queste ragioni Cartesio è considerato il primo grande filosofo della epoca moderna, che, ripetiamo, si è già conclusa nella prima metà del XIX secolo. Chi oggi parla di modernità usa il termine in senso etimologico latino ma non si riferisce ad alcun connotato storiografico.

Nicolas Malebranche (Parigi 1638-1715) si occupò del problema circa la verità commentando gli scritti di Cartesio.⁸ In sintonia con quest'ultimo anche Malebranche ripone nella conformità alle idee il fondamento della verità. Difformemente da Cartesio, invece, egli pone come chiavi per aprire la porta della verità argomentazioni non intuitive/razionali/empiriche

ma argomentazioni di natura ontologica e teologica. Per Malebranche l'empirismo e l'innatismo delle idee sono espressioni di vanità intesa come desiderio di assomigliare a Dio. Infatti, è in Dio che risiedono "le idee di tutti gli esseri da lui creati, altrimenti non avrebbe potuto crearli".

Bibliografia

- 1) HERBERT CHERBURY E. *De veritate*. 1624.
- 2) VICO GB. *De antiquissima italorum sapientia*. 1710; I, 1.
- 3) DESCARTES R. *Regulae ad directionem ingenii*. 1619-1630; II.
- 4) DESCARTES R. *Discours de la méthode*. 1637; III.
- 5) Enciclopedia Filosofica. Vol. 12, Teon-Z. Milano: Bompiani, 2006.
- 6) GENSINI G. *EBM*. Vol. 1, 1997.
- 7) COLLECCHIA G. *L'Evidence Based Medicine è un metodo, non una verità assoluta*. 15 maggio 2019. *Quotidianosanità.it*.
- 8) MALEBRANCHE N. *De la recherche de la vérité*. 1674-75; III, parte II, cap. V e cap. VI.



**UN TEAM PREZIOSO
PER IL SUCCESSO DI QUALITÀ'**

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

✉ gestyweb@sintexservizi.it

gestYweb

La soluzione mirata ed efficace a supporto del Cliente in
piena trasparenza dei processi di investimento

L'assist della Fisioterapia Respiratoria nel paziente candidato al trapianto polmonare

Maddalena Genco

La candidatura dei pazienti con patologie polmonari croniche in stato avanzato, con evidenti fattori di rischio cardiovascolari, nutrizionali e muscolari, al trapianto polmonare (TP) è divenuta, oggi, una opzione ragionevole. In questo contesto la Fisioterapia Respiratoria (FR) rappresenta una *chance* in più per i pazienti candidati al TP e focalizza la sua *mission* sulla prevenzione delle comorbidità e sulle complicanze.¹

La FR¹ gioca un ruolo fondamentale nella fase pre-trapianto focalizzandosi sul: preservare le autonomie presenti o recuperare quelle precarie, alleviare i sintomi, ridurre la disabilità, garantire il mantenimento della tolleranza all'esercizio fisico e, pertanto, dovrebbe essere inclusa nella gestione dei pazienti candidati al TP.²⁻⁴

Non esistono *guideline* sui metodi ottimali per l'allenamento e/o per programmi educazionali per i pazienti candidati al TP.

In assenza di studi comparativi e di prove sufficienti, potrebbe quindi essere opportuno seguire le raccomandazioni generali per programmi di FR per patologie croniche.³

Nella fase pre-trapianto⁵ uno degli obiettivi primari da perseguire è l'educazione terapeutica del paziente ovvero l'apprendimento di conoscenze e comportamenti utili a una gestione partecipata del proprio stato di salute⁶ tramite cui si otterrà la maggior *compliance* del paziente in tutto il suo percorso.

I principali obiettivi in questa fase potrebbero essere:

- il mantenimento-raggiungimento delle autonomie nelle attività quotidiane, mediante la facilitazione delle sequenze motorie e dei passaggi posturali;
- il mantenimento-rinforzo del tono muscolare sia dei distretti coinvolti nella dinamica respiratoria sia degli arti inferiori e superiori con un programma personalizzato progressivo di *interval*, *continuous* o *resistance training* aerobico e di riallenamento alla forza su 2-3



giorni/settimana per almeno 6-8 settimane, con una intensità guidata dai sintomi;⁷

- ▶ la presa di coscienza delle fasi respiratorie e della corretta dinamica respiratoria; sarà fondamentale educare il paziente ad attivare le fasi inspiratoria, espiratoria, espiratoria forzata e di tosse mediante applicazione e l'utilizzo di tecniche e *device*⁸:
 - ▷ *breathing control* - BC (respiro controllato), un respiro calmo, a volume corrente, della parte inferiore del torace, mantenendo rilassate le spalle e la parte alta del torace;
 - ▷ applicazione di pressione positiva alle vie aeree (*positive airway pressure*, *positive expiratory pressure*, *vibratory positive expiratory pressure*) durante l'intero ciclo della respirazione o in alcune delle fasi, per la risoluzione di zone polmonari atelettasiche o disventilate;

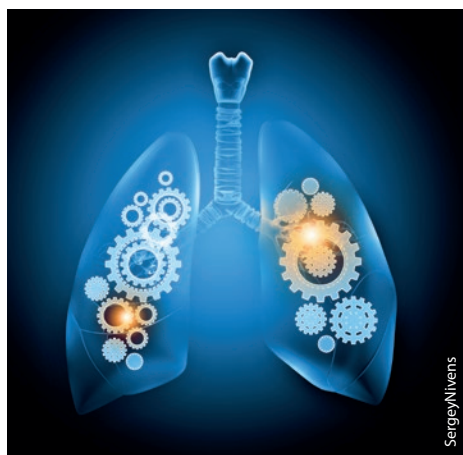
- ▷ l'espansione polmonare (TEE) per la risoluzione sia delle atelettasie da compressione che di quelle da ostruzione. Sono respiri profondi con accentuazione della fase inspiratoria ed espiratoria non forzata. Dopo una espirazione passiva a FRC, si richiede al paziente una inspirazione lenta dal naso fino a TPC (capacità polmonare totale), con apnea teleinspiratoria di circa 3 secondi, seguita da una espirazione non forzata a labbra socchiuse. La permanenza dell'aria all'interno dei polmoni fa sì che si possano riventilare zone alveolari limitrofe collabite;
- ▷ la disostruzione bronchiale.

La disostruzione bronchiale può avvenire tramite diverse tecniche:

- ▶ *forced expiration technique* (FET, tecniche di espirazione forzata) 1 o 2 *huff*, ovvero espirazioni forzate ma non violente, eseguite contraendo la muscola-

tura addominale e mantenendo sia la bocca che la glottide aperta. Si parte da medi o bassi volumi polmonari, se si vogliono mobilizzare le secrezioni più distali, o da alti volumi, se si desidera avere un effetto a livello prossimale: l'*huff* è sempre combinato con una serie di BC;

- ▶ *active cycle of breathing technique* (ACBT) composta da periodi di respiro controllato (BC), esercizi di espansione toracica (TEE) ed espirazioni forzate (FET);
- ▶ espirazione lenta totale a glottide aperta in decubito laterale (ELTGOL). Il paziente viene posto in decubito laterale con la porzione polmonare che si intende disostruire sotto ed esegue delle espirazioni lente da FRC fino a RV, tenendo bocca e glottide aperte con un boccaglio di cartone. L'espirazione deve essere lenta per evitare l'aumento delle resistenze delle vie aeree, causato da una prematura chiusura delle stesse. Il fisioterapista si pone dal lato dorsale di questo e, utilizzando la mano e l'avambraccio caudale, esercita, a partire dai quadranti addominali inferiori, una spinta diagonale sui visceri, mentre la mano craniale stabilizza l'emitorace sopralaterale. Questa manovra può essere eseguita per 10/15 minuti per lato;
- ▶ assistenza alla tosse. Nei pazienti post-operati di chirurgia toracica o addominale viene eseguita l'assistenza alla tosse, che consta di manovre messe in atto per produrre una tosse efficace, in presenza di dolore e *deficit* della parete addominale dovuta all'atto chirurgico, tramite il contenimento della parete addominale e delle ferite chirurgiche, manualmente o con fasce/panciere, e accentuando la flessione delle anche,



per aumentare la pressione intra-addominale, garantendo così una migliore efficacia nella fase espulsiva.⁹

Dopo un corretto addestramento da parte del fisioterapista si potrebbe passare all'autosomministrazione delle tecniche e dei *device* sfruttando il *feedback* visivo fornito dai *device* stessi.

Una revisione sistematica¹⁰ effettuata su due studi randomizzati controllati (RCT), due studi quasi-sperimentali e due studi retrospettivi ha indagato su quelli che sono gli effetti della FR nei pazienti candidati a TP. Una coorte di 1.305 pazienti, sia ambulatoriali che ricoverati, sottoposti a *training* per l'esercizio aerobico e di resistenza. Gli *outcome* primari indagati sono stati: la qualità della vita e la capacità di esercizio; seguiti dai secondari: tasso di sopravvivenza post-trapianto, funzionalità polmonare, forza dei muscoli respiratori, aspetto psicologico, forza dei muscoli negli arti superiori e inferiori.

Gli studi inclusi in questa revisione hanno dimostrato che la FR è un'opzione efficace di trattamento per i pazienti candidati al TP. Cinque studi hanno rilevato un miglioramento della qualità di vita utilizzando il questionario *Short Form 36* (SF-36).

Tutti gli studi hanno valutato la capacità di esercizio con il test del cammino di 6 minuti (6MWT) e cinque di loro ne hanno mostrato il miglioramento dopo FR. A causa delle diverse caratteristiche degli studi, non è stato possibile eseguire una metanalisi.

I potenziali vantaggi della FR sono riconosciuti dall'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) in una dichiarazione ufficiale sulla riabilitazione polmonare¹¹, si possono tradurre secondo una serie di dati di *Evidence-based Medicine* (EBM)^{12,13} nella riduzione dei giorni di permanenza in Rianimazione, dei giorni di ventilazione meccanica e della permanenza del drenaggio toracico. È stato evidenziato come la capacità di esercizio (metri percorsi al 6MWT) e l'anidride carbonica arteriosa, misurata a riposo, siano direttamente correlate al tasso di successo del TP.⁷ Questi parametri diventano indici predittivi della permanenza in ospedale post-trapianto e della mortalità del paziente.

Bibliografia

- 1) PICARD C, BOISSEAU M, DE MIRANDA S, ET AL. *The management of lung transplantation candidates. A case series.* Rev Mal Respir 2015;32:1-7.
- 2) COSTACHE V, CHAVANON O, ST RAYMOND C, ET AL.; Grenoble Lung Transplantation Group. *Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience.* Transplant Proc 2009;41:687-91.
- 3) LANGER D. *Rehabilitation in patients before and after lung transplantation.* Respiration 2015;89:353-62.
- 4) WICKERSON L, MATHUR S, BROOKS D. *Exercise training after lung transplantation: a systematic review.* J Heart Lung Transplant 2010;29:497-503.
- 5) POLASTRI M, GHETTI A, LAMA A, ET AL.; A.O.U. di Bologna, Servizio Infermieristico Tecnico e Riabilitativo, Centro Studi EBN. *Protocollo riabilitativo. Trapianto mono, bi-polmonare e combinato cuore-polmone dell'adulto.* 2011.
- 6) American Association for Respiratory Care. *Clinical practice guideline providing patient and caregiver training.* Respir Care 1996;41:658-63.
- 7) TAKAOKA ST, WEINACKER AB. *The value of preoperative pulmonary rehabilitation.* Thorac Surg Clin 2005;15:203-11.
- 8) TARNOW JL, DANIEL BM. *EzPAP is it an efficacious alternative to intermittent positive pressure breathing?* Eur Respir J 2004;24:4254.
- 9) BENAMINOVITZ A, LANG CC, LAMANCA J, MANCINI DM. *Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure.* J Am Coll Cardiol 2002;40:1602-8.
- 10) HOFFMAN M, CHAVES G, RIBEIRO-SAMORA GA, ET AL. *Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review.* BMJ Open 2017;7:e013445.
- 11) SPRUIT MA, SINGH SJ, GARVEY C, ET AL; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.* Am J Respir Crit Care Med 2013;188:e13-64.
- 12) LI M, MATHUR S, CHOWDHURY NA, ET AL. *Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates.* J Heart Lung Transplant 2013;32:626-32.
- 13) SZEKELY LA, OELBERG DA, WRIGHT C, ET AL. *Preoperative predictors of operative morbidity and mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery.* Chest 1997;111:550-8.

Atto di Respiro

Salvatore Lo Bue

*Uomo libero, sempre tu amerai il mare!
Il mare è il tuo specchio; contempli la tua anima
nell'infinito volgersi delle sue onde,
e il tuo spirito non è un abisso meno amaro.*

*Tu che con voluttà ti immergi nel seno della tua immagine,
tu lo abbracci, con gli occhi lo prendi e il tuo cuore
si distrae qualche volta dal suo proprio rumore
se ascolta del mare il selvaggio indomato lamento.*

*Uomo e mare, voi siete tenebroso e discreti:
Uomo, nessuno ha mai sondato il fondo dei tuoi abissi,
Mare, nessuno conosce le tue intime ricchezze,
gelosi entrambi di custodire i vostri segreti.*

*E nonostante questi, voi, da innumeri secoli
vi combattete senza pietà né rimorsi,
tanto vi stanno a cuore la vita perduta e la morte,
voi lottatori eterni, fratelli implacabili.*

CHARLES BAUDELAIRE

L'Homme et la mer in *I Fiori del male*

Che cosa c'è, più del mare, somigliante al respiro? Emoziona il suo acqueo organismo perfetto, il suo respirare in sincronia ai movimenti profondi, il suo agitarsi infinito, il levarsi e il discendere, come facciamo noi

in ogni istante del giorno che viviamo perché, nell'inspirare e nell'esprire, siamo noi stessi il mistero stesso della vita, sempre sospesa tra il principio e la fine ed eternamente viva.

Allo stesso modo noi tutti. Quanto abbiamo sentito, in quest'anno di dolore universale, la mancanza del mare? Chiusi negli

spazi angusti delle mura domestiche, che possono soltanto essere luoghi di protezione dalle offese della natura e di riposo nelle ore notturne e mai residenza delle anime nostre destinate ad agire e a creare (Johann Wolfgang von Goethe stesso scrisse che “in principio era l’Azione” nelle prime pagine del *Faust*), privati della libertà, è come se fossimo stati privati del mare. Abbiamo progressivamente subito la mancanza dell’infinito; ci siamo sentiti strappati al primo dovere dell’essere umano che è quello di prendersi cura dell’altro e custodirlo in un abbraccio di compassione, amore e pietà; abbiamo dimenticato noi stessi, per paura che gli abissi, che come il mare noi custodiamo, ci chiamassero e attirassero verso profondità sconosciute e temibili, per quella paura della morte dalla quale solo la libertà può proteggere.

Ci siamo fermati: le onde dei nostri pensieri, le misteriose correnti che disegnano sempre cammini interiori, le inquietudini

che prima producevano il Nuovo sono diventati noia, silenzio, stasi, affanno, vuoto, angoscia, perdita. Il mondo divenuto deserto, il cuore divenuto oscuro, l’anima fatta infeconda, il corpo abbandonato e privato dalle carezze vitali, cosa siamo diventati? Un mare fermo, senza onde, senza mutazioni. Senza libertà, ci siamo dimenticati di respirare! Perché è da tempo che non respiriamo. Ci soffoca l’ansia, ci prende l’affanno, il panico si diffonde. Ma ora è giunto il tempo di respirare, perché è tempo di accettare una verità semplicissima, che Giacomo Leopardi aveva con intuizione prodigiosa intuito: che vita e morte sono le sillabe di un unico nome che è Vita; che amore e morte sono congiunti alla radice; che essere liberi significa vedere questo legame e attingere da questa visione la verità e la natura delle cose.

Il respiro è il cuore dell’Essere. Il Nome dell’energia che presiede la creazione.

Nel racconto del *Libro della Genesi*, “in



principio Dio creò il cielo e la terra". Ma la terra era senza forma e coperta di tenebre. Su questo universo così simile al nulla "alleggiava il Respiro (*Pneuma*) di Dio (*Theou*). E fu soltanto quando il Respiro si fece parola (*kai eipen o theos*: e Dio disse) che fu davvero creato l'universo, prodotto, generato, detto dal Respiro di Dio.

Il Respiro, che forse mai sino a oggi avevamo sentito come energia fondante il nostro essere in anima e corpo, è lo stesso che la Vita, è, come il tempo per Aristotele, "immagine mobile dell'eternità". E la vita è sempre, e forse soltanto, al suo principio, Movimento.

In ogni Atto di Respiro, che è atto di continuazione perenne di quello che chiamiamo vita, sentiamo, scopriamo, abbiamo coscienza chiara e netta che vita e morte si toccano, che continuiamo a essere vivi se ogni istante è l'istante in cui il vivere e il morire si susseguono in quell'infinito battere e levare che è essenza dell'Atto di Respiro.

Dell'infinito processo dell'inspirare e dell'esprire noi, che amiamo a volte più la fuga dalla verità che il viaggio verso di essa, non vogliamo (o abbiamo difficoltà) a cogliere il mistero. Che è il mistero della nostra stessa vita. Che ogni giorno vita e morte si toccano rivelando la comune radice. Quando William Shakespeare definì il sonno "la morte quotidiana della vita", e Leopardi approfondì affermando che è "una particella di morte" che compie ogni nostro giorno, i due poeti lessero nel quotidiano morire ogni notte una verità che nel Respiro si rivela ancora più evidente!

Ancora: l'Atto di Respiro è la misura del Tempo. Del tempo interiore che ci consente di essere, di pensare, di immaginare, di creare la nostra anima nel procedere delle stagioni.

Noi, siamo, respirando, il tempo della nostra vita. Se volessimo usare una immagine semplice, potremmo dire che il Respiro è il letto del fiume che accoglie, e fa scorrere, la corrente dei nostri pensieri. Che non si fermano mai, che continuamente sanno riprodursi e mutarsi in memorie, parole, immagini, timori, visioni, simboli! Se è vero, come diceva Immanuel Kant nella *Critica della ragion pura*, che il tempo è la coscienza del senso interno, ecco, il Respiro è il padre di questa coscienza, il principio attivo che genera la nostra stessa identità.

Per ciò, ogni turbamento, ogni emozione, ogni messaggio oscuro dell'inconscio, ogni affezione psichica, ha nel Respiro, nella sua assenza, nella sua mutazione, la manifestazione evidente. Sentirsi soffocare, trattenere il fiato, mi manca l'aria, sono il segno della radice comune di Respiro ed Emozione, perché il tempo è questo, la coscienza del Respiro che genera anche lo spazio interiore che chiamiamo Anima.

Oggi abbiamo paura. Perché l'ipotesi della assenza di Respiro, da semplice ipotesi, è divenuta una chiara possibilità. E non ci consente più di fuggire da noi stessi. Dovremo tornare a vivere diversamente. Ma mettiamola così la faccenda: soltanto se avremo paura di essere origine della morte dell'altro che abbiamo vicino potremo rinunciare, per amore, alla libertà momentanea che il momento terribile che stiamo vivendo impone. Soltanto se non avremo paura di morire saremo liberi. Ed essere liberi è possibile soltanto rinunciando al nostro Io e alle sue pretese di dominio: perché amore è soltanto cura, è dono, è dovere di consolazione, è compassione, è tenerezza per tutto ciò che è fragile, anche a costo della propria vita. Come i miei colleghi di Redazione, che io invidio e ringrazio per la loro opera, perfettamente sanno.

La terapia ad Alto Flusso Optiflow™ di Fisher & Paykel Healthcare

Fisher & Paykel Healthcare ha sviluppato e promosso la terapia ad Alto Flusso Optiflow™ per pazienti in respirazione spontanea, mediante la somministrazione di alti flussi umidificati e riscaldati. AIRVO™ 2, umidificatore con generatore di flusso integrato, utilizza un circuito paziente e interfacce nasali o tracheostomiche appositamente studiate per i pazienti affetti da insufficienza respiratoria ipossiémica o ipercapnica.

Esiste ampia letteratura sull'efficacia dell'impiego tempestivo di Alti Flussi (HFNC, *High Flow Nasal Cannula*) per prevenire l'*escalation* della terapia verso tecniche più complesse quali la NIV o il ricorso all'intubazione.

I principali effetti dell'utilizzo di AIRVO™ 2 sono:

- riduzione dello spazio morto anatomico (effetto *washout*) che limita l'inspirazione del gas espirato;

- generazione di una PEEP dinamica, sufficiente a incrementare il volume polmonare e a reclutare alveoli collassati;
- aumento del volume corrente e riduzione della frequenza respiratoria, migliorando il *pattern* respiratorio del paziente;
- fluidificazione delle secrezioni e miglioramento della *clearance* mucociliare, rendendo la terapia confortevole e tollerata dal paziente.

Questi meccanismi hanno indicazione clinica sui pazienti COVID-19: trattamento non invasivo, semplice posizionamento, tollerato dal paziente per un trattamento tempestivo della dispnea.

La sua introduzione all'interno del protocollo di trattamento dei pazienti COVID-19, come avvenuto nella prima ondata nelle Regioni più colpite, ha portato dei risultati positivi che ne hanno permesso l'adozione in quasi tutte le strutture COVID-19 nel corso della seconda ondata iniziata nell'ottobre 2020. Le strutture, se non già attrezzate, si sono dotate di sistemi di somministrazione di Alti Flussi Optiflow™ per mezzo di Sistemi AIRVO™ 2 o di umidificatori di ultima generazione F&P 950 da accoppiarsi a ventilatori polmonari dotati di modalità Alto Flusso.



Fisher & Paykel Healthcare SAS

servizio.clienti@fphcare.it

Tel. 06 78392939

www.fphcare.com

Resmon Pro V3

Le Oscillazioni Forzate rese semplici

Lanciato recentemente in tutto il mondo, il nuovo Resmon Pro V3 utilizza la validata Tecnica delle Oscillazioni Forzate (oscillometria) per misurare le proprietà meccaniche dei polmoni e delle vie respiratorie.

L'oscillometria misura la risposta del sistema respiratorio a piccoli stimoli di pressione applicati alle vie respiratorie durante respiro normale. Attraverso pochi respiri a volume corrente, il Resmon Pro V3 rileva le ostruzioni polmonari localizzandole come periferiche, centrali o eterogenee, ma anche la flusso-limitazione a riposo (*tidal expiratory flow limitation* o EFL), importanti nella BPCO.

Con valori ed equazioni di normalità per adulti e bambini dai 2 anni di età, Resmon è utilizzato ormai regolarmente in centinaia di centri nel mondo nella gestione di pazienti con asma, BPCO, nella valutazione delle tecniche di disostruzione bronchiale e su pazienti con disturbi neuromuscolari. Nel contesto pandemico, il Resmon Pro V3 è utilizzato con successo nei pazienti post-COVID-19 per la semplice, accurata e sicura valutazione nel tempo delle alterazioni delle piccole vie aeree, reclutamento polmonare e recupero funzionale da patologie respiratorie COVID-correlate. Con la sua semplice prova a normale volume corrente garantisce sicurezza per l'ambiente e l'operatore minimizzando la dispersione di particolato.

Resmon è un prodotto ideato, sviluppato e creato da Restech S.r.l., società nata da uno *spin-off* del

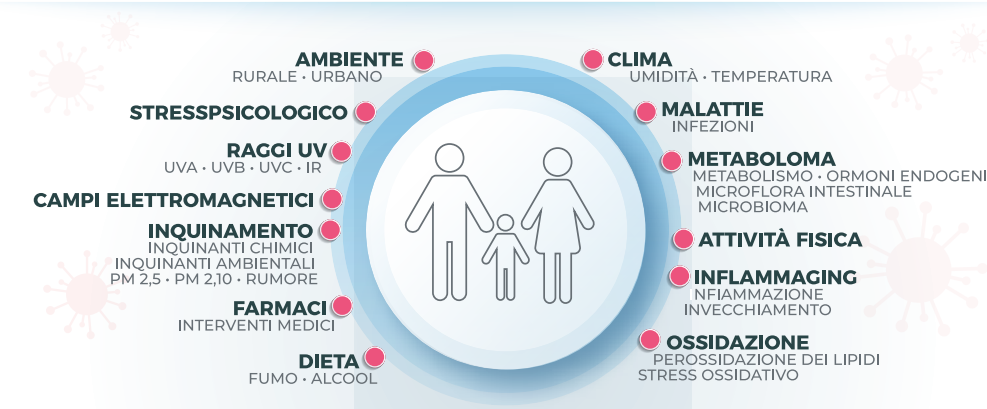


gruppo di Bioingegneria del Politecnico di Milano, che con i suoi bioingegneri altamente qualificati e consulenti specializzati nel marketing clinico fornisce un supporto tecnico e scientifico dedicato, anche con seminari e *webinar* adattati al gruppo ospedaliero o universitario interessato.

Restech S.r.l.

via Melchiorre Gioia, 63
20124 – Milano
Tel. 02 36593690
info@restech.it
www.restech.it

L'uomo è un bersaglio esposomico



LA BOLLA ESPOSOMICA

NON È UNA SOLUZIONE ACCETTABILE,

LA MUCOSA NASALE È LA BARRIERA

**CHE CI PROTEGGE GRAZIE ALL'ATTIVITÀ
MECCANICA DELLA CLEARANCE
MUCOCILIARE.**

L'igiene del respiro in pandemia

La pandemia COVID-19 ha cambiato radicalmente la nostra quotidianità, in questi periodi appare più che mai evidente l'importanza preventiva dell'igiene del respiro. L'ambiente acido è la prima linea di difesa dell'organismo ad eccezione delle vie aeree dove la difesa è affidata alla clearance mucociliare (CMC). Molti sono i fattori in grado di disabilitare questa funzione: l'aria fredda (< di 12°C), i patogeni (virus), i inquinanti, il fumo attivo e passivo, gli aeroallergeni.

Poiché le mascherine non trattengono l'aerosol virale e non potranno comunque essere utilizzate in eterno, è evidente che l'efficienza della CMC sia l'unico mezzo valido ed utilizzabile per attuare quotidianamente l'igiene del respiro.

Da secoli si è diffusa l'usanza di lavare il naso introducendo nelle cavità nasali l'acqua marina dal palmo della mano. Gli Yogi ed i Rishi consigliano le diverse tecniche di purificazione delle mucose (kriyā), fra le quali il lavaggio nasale (Jala Neti).

Lo Jala Neti e gli attuali prodotti per l'irrigazione nasale non chiudono perfettamente la narice di ingresso della soluzione, non attivando così il riflesso rino-palatale, costringendo il paziente a posture del capo innaturali per evitare che la soluzione vada in gola. Il kit Atomix Wave™, grazie al suo erogatore nasale, consente la immediata attivazione del riflesso palatale, facilitando il

passaggio della soluzione da una narice all'altra, semplicemente tenendo il capo inclinato in avanti: si ottiene così lo svuotamento meccanico, rapido ed efficace, del rinofaringe, rimuovendo il muco contenente gli agenti patogeni.

È di fondamentale importanza anche la scelta di cosa si introduce nel naso ed in particolare la soluzione costituente l'onda svuotante che non deve essere irritante e deve interferire favorevolmente sulla CMC. Alle iniziali soluzioni fisiologiche e ipertoniche si sono susseguite le soluzioni tampone, bicarbonato prima e fosfato poi; la forza ionica ed il pH sono caratteristiche di fondamentale importanza.

L'igiene del respiro oggi è una necessità finalizzata a mantenere pulite ed efficienti le vie aeree superiori mediante un'azione meccanica di svuotamento praticata con una soluzione in grado di mantenere in efficienza la clearance mucociliare. Mantenere attiva la prima linea di difesa dell'organismo è certamente il modo migliore per prevenire le infezioni virali.

La rimozione di muco potenzialmente infetto dal rinofaringe è anche una buona pratica di preparazione al test del tampone rinofaringeo, che può ridurre l'incidenza dei "falsi positivi", consentendo il prelievo di un campione non contaminato dalla presenza di muco contenente particelle virali.



La scienza e la vita di tutti
i giorni non possono e non
debbono essere separate

Rosalind Elsie Franklin



La conoscenza che la scienza produce
è il fondamento delle nostre odierne competenze
e il fine ultimo delle nostre azioni future

Visita la sezione
Editoria del sito
www.sintexservizi.it

sintex

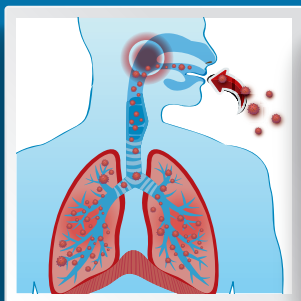
Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
☎ +39 02 66790460 - ✉ azienda@sintexservizi.it
🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU



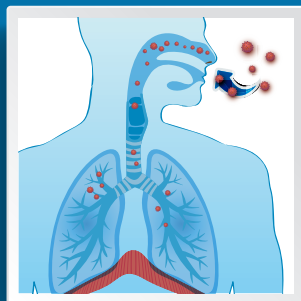
Il naso è il primo filtro naturale che protegge da virus e batteri



Il ristagno di muco infetto,
causa del naso chiuso,
**obbliga a respirare tramite
la bocca rendendo ancora
più facile l'ingresso di virus
e batteri nei polmoni.**



**ATOMIX WAVE rimuove
il muco infetto dal naso
e le secrezioni accumulate
nel rinofaringe, abbattendo
la carica virale
presente nel naso.**



**Il naso, libero dal muco
infetto, svolge correttamente
la sua funzione di filtro
naturale proteggendo
l'organismo
da virus e batteri.**

ATOMIX® wave

È la soluzione **pratica e funzionale che elimina il muco infetto**
e abbate **la carica virale** presente nel naso.



L'UNICO CON SISTEMA A PRESSIONE

RICHIEDI UN CAMPIONE GRATUITO

compila la richiesta usando il qr code
oppure manda una mail a **info@tredmedical.com**



www.tredmedical.com/atomix-wave