



- 16** **Terapie antibiotiche inalatorie nelle bronchiectasie non da fibrosi cistica: una nuova frontiera terapeutica?**  
A. Stainer, A. Pesci, P. Favero
- 27** **Elementi di fisiopatologia dell'OSA. Contributo per una corretta scelta terapeutica**  
F. Dal Farra, G. Insalaco
- 49** **Il PDTA come strumento di politica sanitaria**  
F. De Michele
- 56** **Il vocabolario della bioetica. Il biodiritto**  
F.M. Zambotto
- 59** **Commenti della letteratura internazionale**  
L. Bianchi, A. Verduri, E. Crisafulli





**Da oggi la fisioterapia respiratoria  
ha un nuovo alleato: Flaem ProLine<sup>®</sup>.  
Solo per professionisti.**



### **Vibroflow<sup>®</sup>**

Unico dispositivo polifunzionale che garantisce una rimozione rapida ed efficace delle secrezioni; combina due efficaci tecnologie in ambito di distruzione bronchiale, le vibrazioni e un sistema PEP, alla funzione di nebulizzazione.

(Sviluppato in collaborazione con LINDE)

### **NeoSpire<sup>®</sup>**

Dispositivo professionale studiato per la rimozione delle secrezioni tracheobronchiali in modo fisiologico: funziona senza stimolare la tosse, senza irritare le vie aeree del paziente e senza richiederne la collaborazione.

### **AspiraGo<sup>30</sup><sup>®</sup>**

Aspiratore chirurgico professionale con grande potenza di aspirazione: 30lt/min. Grande autonomia: batteria al Litio e massima praticità: solo 2,5 kg di peso. Grande versatilità: applicazione modulare di un vaso aggiuntivo.

### **AirPro3000<sup>Plus</sup><sup>®</sup>**

Dispositivo aerosol pneumatico professionale elevata potenza compressore: 3,5 Bar granulo metrica certificata TÜV. Filtraggio aria professionale, flusso all'ugello regolabile per una personalizzazione della terapia.

**FLAEM NUOVA S.p.A**  
25015 S. Martino d/Battaglia, BS (ITALY)  
Phone (+39) 030 9910168

**CONTATTI**

Luigi Carani  
Sales & Marketing Mgr. Medical Product Group  
luigi.carani@flaemuova.it  
[www.fluem.it](http://www.fluem.it)



# Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 91 | Estate 2018

**Direttore Scientifico** | Enrico M. Clini (MO)

**Vice-Direttore Scientifico** | Giuseppe Insalaco (PA)

**Redazione** | Stefania Cerri (MO), Maurizio Cortale (TS), Davide Croce (Castellanza - VA), Renato Cutrera (RM), Fabrizio Dal Farra (VI), Francesco de Blasio (NA), Fausto De Michele (NA), Maria Elisa Di Cicco (PI), Paola Faverio (MB), Chiara Finotti (MI), Sonia Ghizzi (Veruno - NO), Alberto Iotti (MO), Anna Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Silvia Novello (Orbassano - TO), Elisabetta Pace (PA), Mara Paneroni (Lumezzane - BS), Roberto Parrella (NA), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (TV), Antonio Starace (NA), Andrea Toccaceli (AN), Massimo Torre (MI), Alessia Verduri (MO), Michele Vitacca (Lumezzane - BS), Franco Maria Zambotto (BL), Alessandro Zanforlin (BZ), Lina Zuccatosta (AN)

**Direttore Responsabile** | Antonio Schiavulli (TS)

**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 66703640  
direzione@sintexservizi.it

**Stampa** | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

**Pubblicazione di SINTEX SERVIZI S.r.l. - Milano**  
© 2018 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 66703640  
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  
Prezzo copia: € 20,00

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](mailto:privacy@sintexservizi.it).

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

*Chiuso in Redazione nel mese di luglio 2018*

**[www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)**



**sintex**

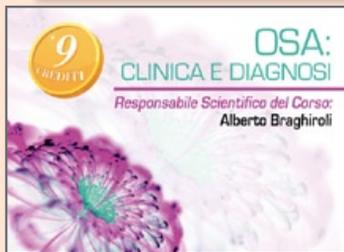
Un modo nuovo di comunicare in Sanità

# Apnee Ostruttive nel Sonno

Corsi attivi fino al 14 Giugno 2019 su <http://fad.aiponet.it>

**Obiettivo formativo:** Linee guida, protocolli, procedure  
**Attività di tutoraggio**  
**Partecipazione gratuita**

**Figure professionali:**  
 Medico Chirurgo, Odontoiatra



**Figure professionali:**  
 Fisioterapista, Infermiere,  
 Tecnico di neurofisiopatologia



*Eventi realizzati grazie al  
 contributo volontario non  
 vincolante di*



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**A I P O  
 RICERCHE**

Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO

Tel. +39 02 36590350 r.a. – Fax +39 02 67382337 - [segreteria@aiporicerche.it](mailto:segreteria@aiporicerche.it) - [www.aiporicerche.it](http://www.aiporicerche.it)

<b>EDITORIALE</b>	Il progresso continuo in Pneumologia E.M. Clini, G. Insalaco .....	5
<b>CHIRURGIA TORACICA</b>	Eziopatogenesi e terapia chirurgica dello pneumotorace catameniale R. Romano, A. Rinaldo, M. Torre .....	7
<b>PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA</b>	Ruolo della Pneumologia Interventistica nella Fibrosi Cistica M. Majori, E. Teopompi, G. Pisi, U. Fantoni, A.G. Casalini .....	11
<b>MALATTIE INFETTIVE</b>	Terapie antibiotiche inalatorie nelle bronchiectasie non da fibrosi cistica: una nuova frontiera terapeutica? A. Stainer, A. Pesci, P. Favero .....	16
<b>ONCOLOGIA</b>	Tumore del polmone: come il Gruppo Interdisciplinare Cure ha cambiato la storia della malattia M. Bungaro, C. Paratore, M. Miele, E. Molfese, A. D'Aveni .....	21
<b>RADIOLOGIA ECOGRAFIA</b>	Ecografia e polmoniti: stato dell'arte, diffusione e potenzialità A. Zanforlin .....	24
<b>DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO</b>	Elementi di fisiopatologia dell'OSA. Contributo per una corretta scelta terapeutica F. Dal Farra, G. Insalaco .....	27
<b>MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE</b>	Endotipi e fenotipi clinici della BPCO: aspetti fisiopatologici e immunopatologici A. Verduri, E. Pace .....	31
<b>INSUFFICIENZA RESPIRATORIA</b>	La ventilazione meccanica non invasiva nel paziente obeso con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica A. Nicolini, G. Ferraioli, B. Grecchi .....	35
<b>PEDIATRIA</b>	Prove di funzionalità respiratoria nel bambino: spirometria e non solo E. Lombardi .....	39
<b>LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA</b>	Allenamento allo sforzo nei pazienti BPCO con insufficienza respiratoria M. Saleri, M. Paneroni .....	42
<b>LA VOCE DELL'INFERMIERE</b>	L'Infermiere in TelePneumologia S. Ghizzi .....	46
<b>POLITICA ED ECONOMIA SANITARIA</b>	I PDTA come strumento di politica sanitaria F. De Michele .....	49
<b>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</b>	Il dato è tratto... e indietro non si torna A. Iotti, D. Croce .....	53
<b>NOTE DI BIOETICA</b>	Il vocabolario della bioetica. Il biodiritto F.M. Zambotto .....	56
<b>PNEUMORAMA IN FAD</b>	Commenti della letteratura internazionale L. Bianchi, A. Verduri, E. Crisafulli .....	59
<b>I COMMENTI</b>	ATS Conference F. Salton, C. Micheletto, V. Poletti, G. Viegi, L. Mercante, M. Mangiapia .....	70
	ATS 2018: Italian Speaking Session with endorsement .....	72
<b>CHEST PHYSICIAN News from the College</b>	La FDA propone livelli più bassi di nicotina nelle sigarette G. Twachtman .....	79



Promosso da



SOCIETÀ ITALIANA DI PNEUMOLOGIA



# 2018

## XIX CONGRESSO NAZIONALE DELLA PNEUMOLOGIA

1<sup>st</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON  
RESPIRATORY MEDICINE  
NEW HORIZONS FROM THE BRIDGE OF SIGHS

Aderenza alla terapia

Allergologia respiratoria

Asma e Asma Grave

Aspetti legali in pneumologia

BPCO

Bronchiectasie

Cancro del polmone

Comorbidity

Disturbi respiratori sonno correlati

Epidemiologia

Gestione del paziente  
cronicamente critico  
e cure di fine vita

Infettivologia respiratoria

Inquinamento atmosferico  
e salute respiratoria

Interstiziopatie (ILD)

Ipertensione polmonare

Malattie polmonari rare

Micobatteriosi non tubercolare

Novità in fisiopatologia respiratoria

Personalizzazione delle terapie  
nella patologia respiratoria

Pneumologia interventistica

Pneumologia riabilitativa

Raccomandazioni e linee guida  
in pneumologia

Registri e database italiani  
in pneumologia

Terapia antifumo personalizzata

Tosse: aspetti pratici

Tubercolosi polmonare

Urgenze in pneumologia

Ventilazione non invasiva

Vaccini in ambito respiratorio

# TOPICS



13-15 Ottobre

CENTRO CONGRESSI VENICE CONVENTION

VENEZIA LIDO



Segreteria Organizzativa  
in&fo&med srl

Via S. Gregorio 12 • 20124 MILANO (Italy)

Tel. +39 02 84146459 • Fax +39 02 87036090

segreteria@sipfip2018.org

Per ulteriori informazioni

[www.sipfip2018.org](http://www.sipfip2018.org)

# Il progresso continuo in Pneumologia

**Enrico M. Clini<sup>1</sup>**  
**Giuseppe Insalaco<sup>2</sup>**

*«Quando troviamo ciò che sappiamo esposto con un altro metodo o addirittura in un altro linguaggio, esso acquista uno speciale fascino di novità e di freschezza».*

J. W. GOETHE

La nuova Redazione che mostra i segni del cambiamento anche nella sua veste grafica, porta con sé, dal passato, competenza e dinamicità nell'ambito della comunicazione medico-scientifica in diversi settori della Pneumologia, favorendo temi di interesse multidisciplinare. L'entusiasmo, sentimento connaturato all'inizio di ogni cammino, ha pervaso ogni passaggio e ogni tematica affrontata, coinvolgendo e stimolando l'interesse in primo luogo della Redazione e, ci auguriamo, dei lettori. In questo numero di Pneumorama sono approfondite alcune tematiche "di nicchia" ma che sicuramente desteranno interesse nei lettori.

Lo pneumotorace catameniale, ad esempio, è discusso con considerazioni che ri-

guardano la diagnosi precoce, il trattamento chirurgico radicale e il successivo approccio multidisciplinare per la terapia ormonale decisiva per ridurre i tassi di recidiva di questa malattia.

Interessante lo spazio dedicato all'approccio della pneumologia Interventistica nella Fibrosi Cistica mirato soprattutto alla identificazione precoce delle colonizzazioni croniche delle vie aeree, aspetto fondamentale ai fini del rallentamento della progressione della pneumopatia e quindi del miglioramento dell'aspettativa di vita di questi pazienti. Molto attuale il contributo sull'utilizzo degli antibiotici inalatori, che stanno emergendo come una possibile alternativa terapeutica nelle bronchiectasie non da fibrosi cistica in cui i farmaci somministrati per via convenzionale presentano spesso un profilo di tossicità elevata e di bassa penetrazione nel tessuto polmonare.

Un bel tema riportato in queste pagine è quello dei Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) e di come stiano cambiando la storia, in particolare, del tumore del polmone; i GIC sono infatti ormai parte integrante della pratica clinica oncologica in numerosi Paesi e sono in costante aumento.

<sup>1</sup> Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, U.O.C. di Malattie Apparato Respiratorio, AOU Policlinico di Modena, [enrico.clini@unimore.it](mailto:enrico.clini@unimore.it)

<sup>2</sup> Medicina del Sonno, IBIM - CNR, Palermo  
[giuseppe.insalaco@ibim.cnr.it](mailto:giuseppe.insalaco@ibim.cnr.it)

Segnaliamo infine il contributo altrettanto attuale dell'ecografia nel *work-up* delle polmoniti che mostra vantaggi in termini di rapidità ed efficienza diagnostica, riduzione dei costi e soprattutto riduzione dell'esposizione a radiazioni ionizzanti. Quest'ultimo aspetto appare di particolare rilievo per fasce "protette" di pazienti come le donne in gravidanza e i bambini.

Altri articoli sono dedicati alla rilevanza della fenotipizzazione, non solo anatomica ma anche funzionale, del soggetto affetto da Apnee nel Sonno, alla discussione sulla caratterizzazione endotipica dei pazienti con BPCO, alle fasi "critiche" legate all'approccio della ventilazione meccanica non invasiva nel paziente obeso con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica, allo studio della funzione polmonare senza manovre forzate per la diagnosi e gestione dell'asma bronchiale del bambino in età pre-scolare.

Non perdetevi lo spazio della rivista dedicato ai nostri alleati professionali, il fisioterapista e l'infermiere professionale, soprattutto per quanto riguarda la necessaria ri-valutazione del ruolo che queste figure rivestono nella moderna pneumologia.

Temi di economia sanitaria, sui PDTA come strumenti di programmazione e di garanzia di appropriatezza clinico/gestionale, e attuali principi di bioetica, con un approfondimento sul tema del biodiritto, completano la lettura.

Datevi da fare, quindi, perché potrete trovare argomenti per tutti i gusti e, parafrasando Bill Gates, «se oggi andrete a letto non avendo fatto niente di nuovo rispetto a ieri, allora oggi è stato sprecato».

Buona lettura a tutti.



**NUOVO**  
con la modalità alto flusso!

Di giorno e di notte...  
una terapia sempre sicura grazie a prisma  
**VENT50-C con prisma VENT AQUA.**

# Eziopatogenesi e terapia chirurgica dello pneumotorace catameniale

**Rosalia Romano<sup>1</sup>**  
**Alessandro Rinaldo<sup>1</sup>**  
**Massimo Torre<sup>1</sup>**

Descritto per la prima volta da Maurer nel 1958<sup>1</sup>, si definisce “pneumotorace catameniale” (PC) uno pneumotorace spontaneo recidivo che colpisce prevalentemente le donne in età fertile e che si verifica da 24 ore prima a 72 ore dopo l’inizio della mestruazione<sup>2</sup>.

Lo PC è il più comune sintomo della Sindrome da Endometriosi Toracica. Con tale espressione si intende l’insieme dei segni e sintomi causati da impianti ectopici di endometrio a livello toracico, oltre allo PC, che sono: l’emotorace catameniale, l’emottisi catameniale, i noduli endometriali polmonari, il dolore toracico catameniale e lo pneumomediastino<sup>3</sup>.

L’endometriosi toracica è definita

come la presenza di tessuto ectopico endometriale nella cavità toracica (diaframma, pleura viscerale, pleura parietale, pericardio e polmone).

Nella maggior parte dei casi lo PC è unilaterale (95,6%) e destro (93,9%)<sup>4</sup>.

Lo PC è generalmente considerato un evento raro (3-6%)<sup>2</sup> tra tutte le donne con anamnesi positiva per pneumotorace spontaneo, ma la sua incidenza sale se si considera la popolazione di donne in età riproduttiva avviate a trattamento chirurgico per pneumotorace spontaneo ricorrente (18-33%)<sup>5</sup>. Quindi è di fondamentale importanza considerare questa entità in tutti i casi di pneumotorace spontaneo nelle donne in età riproduttiva.

La sua eziopatogenesi è ancora oggetto di dibattito. Quattro sono le teorie maggiormente accreditate<sup>2</sup>.

1) **Teoria fisiologica:** durante le mestruazioni si verificano vasocostrizione e broncospasma causati da alti livelli circolanti di prostaglandina F2 che possono causare rottura alveolare e pneumotorace. Bolle di enfisema o

<sup>1</sup> Divisione di Chirurgia Toracica “A. De Gasperis” ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, [massimo.torre@ospedaleniguarda.it](mailto:massimo.torre@ospedaleniguarda.it)

*blebs* preesistenti sono ovviamente più suscettibili alla rottura durante i cambiamenti ormonali nel periodo mestruale.

- 2) **Teoria da metastatizzazione o da microembolizzazione linfovaskolare:** diffusione metastatica di tessuto endometriale attraverso il sistema venoso o linfatico polmonare e successiva necrosi catameniale delle foci del parenchima endometriale che, in prossimità della pleura viscerale, causa perdita aerea e quindi pneumotorace.
- 3) **Teoria del passaggio di aria transgenitale-transdiaframmatico:** l'aria atmosferica passa dalla vagina all'utero, attraverso la cervice (facilitata dall'assenza di muco cervicale durante le mestruazioni), successivamente raggiunge la cavità peritoneale attraverso le tube di Falloppio e infine arriva nello spazio pleurico attraverso difetti diaframmatici congeniti o acquisiti (secondari ad esempio a endometriosi).
- 4) **Teoria della migrazione:** la mestruazione retrograda determina l'impianto pelvico di tessuto endometriale e la sua migrazione, attraverso il flusso peritoneale, verso le aree sottodiaframmatiche. La maggior parte del tessuto endometriale viene impiantato

sull'emidiaframma destro a causa del flusso preferenziale della circolazione peritoneale in senso orario attraverso la doccia parietocolica destra e dell'azione da "pistone" del fegato. La successiva necrosi catameniale degli impianti endometriali diaframmatici produce le note perforazioni diaframmatiche. Quindi il tessuto endometriale passa attraverso le fenestrazioni create e si diffonde nella cavità toracica. Impianto di tessuto endometriale ectopico sulla pleura viscerale e successiva necrosi catameniale causano la rottura degli alveoli sottostanti e quindi lo pneumotorace.

Lo PC presenta le manifestazioni caratteristiche dello pneumotorace spontaneo: dolore sottoscapolare, dispnea e tosse nel periodo immediatamente precedente o sincrono alle mestruazioni. La diagnosi può essere facilitata dall'associazione con dismenorrea, infertilità, dolore pelvico (segni e sintomi di endometriosi pelvica), pneumoperitoneo, emottisi ed emotorace.

Il sospetto diagnostico di PC è quindi basato su un'attenta anamnesi e sull'esame obiettivo; la diagnosi differenziale con lo pneumotorace spontaneo idiopatico viene fatta intraoperatoriamente o in casi favorevoli alla TC torace che evidenzia

## ERS SCHOOL COURSES IN EVIDENCE



### PAEDIATRIC BRONCHOSCOPY

24-26 September, 2018 (Naples, Italy)  
[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### THORACIC ULTRASOUND

11-12 October, 2018 (Odense, Denmark)  
[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPY

18-20 October, 2018 (Athens, Greece)  
[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### THORACIC IMAGING

25-27 October, 2018 (Barcelona, Spain)  
[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### THORACOSCOPY AND PLEURAL TECHNIQUES

13-16 November, 2018 (Marseille, France)  
[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### NONINVASIVE VENTILATION: ADVANCED

22-23 November, 2018 (Milan, Italy)  
[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)



**Figura 1.** Quadro intraoperatorio dei caratteristici impianti ectopici endometriali intratoracici in paziente con pneumotorace catameniale.

fenestrazioni diaframmatiche. Va precisato che la diagnosi di certezza dello pneumotorace relato all'endometriosi è solo anatomopatologica. La radiografia del torace può documentare, oltre allo pneumotorace, falda di versamento pleurico basale o livello idroaereo, lesioni diaframmatiche o pleuriche. La TC del torace è riservata agli episodi degli pneumotoraci plurirecidivi o più complessi (es. saccato) ed è più sensibile per le rilevazioni di ernie diaframmatiche attraverso le fenestrazioni. Nella maggior parte dei casi le pazienti arrivano al trattamento chirurgico dopo multiple recidive, trattate generalmente in modo conservativo tramite posizionamento di drenaggio toracico.

Il trattamento chirurgico può essere eseguito in VATS (*video-assisted thoracic surgery*) o nei casi più complessi in minito-

racotomia. È fondamentale l'esplorazione di tutta la cavità toracica con attenta osservazione della pleura parietale, viscerale, del parenchima polmonare, del pericardio, della cupola diaframmatica e dei recessi diaframmatici per la rilevazione di impianti di endometrio e/o difetti diaframmatici con eventuali erniazioni dei visceri addominali. Nell'ispezione della cavità pleurica la VATS si è dimostrata superiore rispetto agli accessi *open*. Le localizzazioni di endometrio hanno dimensioni che variano generalmente da 1-3 mm a 10-20 mm, raramente raggiungono dimensioni maggiori; possono essere singole o multiple e variano dal colore grigio al nero, al marrone, al viola o rosso. L'obiettivo è quello di asportare in modo radicale tutti i foci ectopici di endometrio tramite la rimozione delle sole lesioni, attraverso resezioni pa-

renchimali, di diaframma o pleurectomie parziali. Quando è impossibile ottenere una radicalità si esegue la cauterizzazione dell'endometrio, successivamente si esegue l'apicectomia polmonare. Quando sono visibili impianti diaframmatici si esegue resezione diaframmatica e, a livello delle perforazioni, una plicatio. Al termine del tempo demolitivo si esegue pleurodesi chimica, fisica o entrambe.

Al trattamento chirurgico si associa, dall'immediato post-operatorio e per 6-12 mesi, il trattamento ormonale con analogo del GnRH (*gonadotrophin-releasing hormone*), che inibisce i cambiamenti ormonali del ciclo mestruale e l'attività dell'endometrio ectopico fino al completamento dell'efficacia della pleurodesi con la formazione di una definitiva adesione pleurica.

Per quanto riguarda la nostra esperienza, da gennaio 2015 a dicembre 2016, abbiamo trattato presso la nostra Divisione di Chirurgia Toracica "A. De Gasperis" del Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano, 4 casi dello pneumotorace catameniale destro in donne di età compresa tra i 15 e i 46 anni. I casi accettati come pneumotorace catameniale dovevano presentare tessuto endometriale pleurico o diaframmatico o fenestrazioni diaframmatiche. I numerosi casi dello pneumotorace, anche recidivo, insorto sempre durante le mestruazioni, in assenza di tessuto endometrioso o di fenestrazioni polmonari, sono stati esclusi. Tutte le pazienti sono state sottoposte a intervento chirurgico in VATS. All'esplorazione del cavo pleurico in tre pazienti è stato possibile dimostrare la presenza di localizzazioni endotoraciche di endometriosi confermate istologicamente (Figura 1). In un caso abbiamo os-

servato fenestrazioni diaframmatiche con conseguente erniazione del parenchima epatico. Tutte le pazienti sono state sottoposte contestualmente ad apicectomia e a pleurodesi termica. Il decorso postoperatorio è stato regolare, senza evidenza di recidive. Dopo conferma istologica di endometriosi è stata impostata terapia ormonale.

È nostro obiettivo sottolineare, dunque, il ruolo essenziale della chirurgia mininvasiva nell'approccio allo pneumotorace catameniale sia per la diagnosi che per la terapia.

Concludendo, la conoscenza della patologia, la diagnosi precoce, il trattamento chirurgico radicale e un approccio multidisciplinare (chirurgi toracici e ginecologi) con trattamento ormonale postoperatorio possono migliorare i risultati ottenuti riducendo i tassi di recidiva.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) MAURER ER, SCHAAL JA, MENDEZ FL. *Chronic recurring spontaneous pneumothorax due to endometriosis of the diaphragm*. J Am Med Assoc 1958; 168: 2013-4.
- 2) ALIFANO M, ROTH T, BROËT SC, ET AL. *Catamenial pneumothorax: a prospective study*. Chest 2003; 124: 1004-8.
- 3) JOSEPH J, SAHN SA. *Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases*. Am J Med 1996; 100: 164-70.
- 4) BRICELJ K, SRPCIC M, RAZEM A, SNOJ Z. *Catamenial pneumothorax since introduction of video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review*. Wien Klin Wochenschr 2017; 129: 717-26.
- 5) ALIFANO M, JABLONSKI C, KADIRI H, ET AL. *Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1048-53.

# Ruolo della Pneumologia Interventistica nella Fibrosi Cistica

**Maria Majori<sup>1</sup>**  
**Elisabetta Teopompi<sup>2</sup>**  
**Giovanna Pisi<sup>3</sup>**  
**Umberto Fantoni<sup>4</sup>**  
**Angelo Gianni Casalini<sup>1</sup>**

La Fibrosi Cistica (FC) è la più frequente malattia genetica a bassa sopravvivenza, con prevalenza di 1 paziente affetto ogni 2000-2500 nati e di 1 portatore sano ogni 20-30 individui nella popolazione generale<sup>1</sup>. Patologia multisistemica a trasmissione autosomica recessiva, la FC è causata da alterazioni morfologiche e funzionali (sono state identificate più di 2000 mutazioni) a carico di un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 che codifica per il *Cystic Fibrosis Transmembrane*

*Regulator* (CFTR): proteina dell'epitelio ghiandolare che regola il trasporto transmembrana di cloro e sodio. Ne consegue la produzione di secreto viscoso e disidratato in tutti gli organi che esprimono questa molecola (polmone, apparato gastrointestinale, ghiandole sudoripare e sistema riproduttivo) con manifestazioni cliniche variabili in relazione alle mutazioni presenti (suddivise in 6 classi associate a diversi gradi di severità della malattia).

La presenza di secrezioni dense e viscosose a livello dell'apparato respiratorio determina l'insorgenza di ostruzione bronchiale e una riduzione della capacità battericida con conseguente colonizzazione da parte di patogeni, infezioni e flogosi croniche. La reazione infiammatoria cronica, anziché costituire una difesa efficace, rappresenta a sua volta il fattore patogenetico più importante nell'insorgenza di bronchiectasie, contribuendo, quindi, alla progressione del danno funzionale polmonare: la pneumopatia cronica ed evolutiva rappresenta la principale causa di mortali-

<sup>1</sup> U.O. Pneumologia-Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, [mmajori@ao.prit](mailto:mmajori@ao.prit)

<sup>2</sup> Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

<sup>3</sup> U.O.S. Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

<sup>4</sup> U.O. Pneumologia, Azienda Ospedaliera di Padova

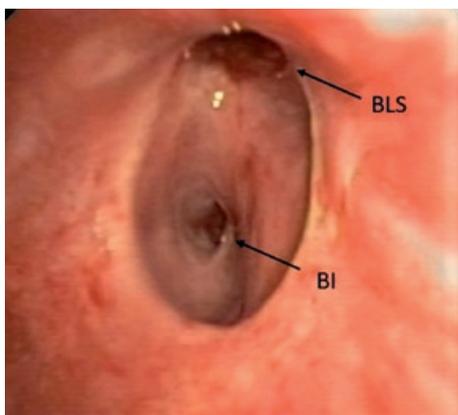
tà e morbilità nei pazienti affetti da FC e la terza più frequente indicazione al trapianto polmonare (dopo enfisema e fibrosi polmonare)<sup>2</sup>.

La produzione di secreti biliare e pancreatico disidratati determina disturbi digestivi, malassorbimento intestinale, epatopatia cronica e insufficienza pancreatica con diabete mellito secondario. Possono essere presenti, inoltre, sinusite cronica con poliposi nasale, infertilità maschile e osteoporosi.

L'approccio terapeutico ai pazienti con FC prevede la correzione dei sintomi ascrivibili al malfunzionamento del CFTR a livello dei vari organi/apparati; per quanto attiene all'apparato respiratorio si basa su terapie antibiotiche e antinfiammatorie, fisioterapia respiratoria, mucolitici e broncodilatatori, associati a regolare attività sportiva. Dal 2011 sono stati introdotti nuovi farmaci "potenziatori" e "modulatori" del CFTR (es. Ivacaftor, Lumacaftor) che hanno dimostrato moderati benefici in termini di frequenza di riacutizzazioni e miglioramento funzionale in pazienti con determinate mutazioni e questo costituisce una vera rivoluzione terapeutica nella storia della malattia<sup>3</sup>. Tali molecole variabilmente combinate sono oggetto di studio di numerosi *trial* di ricerca di fase II e III tutt'ora in corso.

La Pneumologia Interventistica (PI) nei pazienti affetti da FC ha un ruolo prevalentemente diagnostico in ambito:

- 1) **microbiologico** nel sospetto di colonizzazione da parte di Micobatteri Non Tubercolari (NTM)<sup>4</sup> e/o in pazienti poli-colonizzati da germi multiresistenti che non siano in grado di fornire campioni biologici con metodiche non invasive (escreato, escreato indotto, tampone e aspirato faringeo) e/o presentino un peggioramento clinico nonostante la terapia antibiotica;
- 2) **immunologico** nel sospetto di una reazione di rigetto acuto e nell'ambito della sorveglianza post-trapianto<sup>5,6</sup>;
- 3) **in caso di complicanze post-trapianto a livello delle vie aeree**<sup>7</sup>.  
Lo strumento utilizzato è il broncoscopio flessibile e le metodiche di prelievo indicate sono il lavaggio broncoalveolare (BAL) e la biopsia transbronchiale (TBB).  
La PI è indicata, inoltre, a scopo terapeutico nella gestione di:
  - 1) **pneumotorace** che può complicare la pneumopatia cronica (← drenaggio toracico);
  - 2) **emottisi a scopo disostruttivo** (← broncoscopia flessibile o rigida) e per identificare l'origine del sanguinamento in modo da poter indirizzare un'eventuale embolizzazione di arterie bronchiali;
  - 3) **complicanze post trapianto a livello delle vie aeree** (← broncoscopia flessibile o rigida, laser, elettrocoagulazione, argon plasma, crioterapia, *stent*)<sup>8</sup>.  
L'identificazione precoce delle colonizzazioni croniche nelle vie aeree è fondamentale ai fini del rallentamento della progressione della pneumopatia e, quindi, del miglioramento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da FC. La prevalenza delle diverse specie batteriche interessate (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e/o *Burkholderia cepacia complex*) varia in relazione all'età; la prognosi peggiore è associata all'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* che può colonizzare l'apparato respiratorio fin dal primo anno di vita. La trasformazione del germe in fenotipo mucoide in risposta all'ambiente privo/povero di ossigeno



**Figura 1.** Broncoscopia. Stenosi post trapianto del bronco intermedio. BI: bronco intermedio. BLS: bronco lobare superiore.

con formazione di macrocolonie (*biofilm*) nelle zone ipossiche rende l'infezione resistente a ogni terapia; è molto importante, quindi, l'identificazione precoce del germe e la sua eradicazione. A questo proposito alcuni Autori hanno evidenziato l'accuratezza del BAL nell'identificazione di almeno una colonizzazione batterica nel 27% di neonati affetti da FC, asintomatici nel 94% dei casi; altri studi ne hanno dimostrato efficacia analoga in bambini affetti da FC in età prescolare, anch'essi asintomatici o con sintomatologia respiratoria lieve, determinando una modifica mirata della terapia antibiotica nel 58,9% dei pazienti con eradicazione dello *Pseudomonas aeruginosa* in 8 casi su 9. Sono necessari però ulteriori studi per trasferire queste osservazioni alla pratica clinica<sup>9</sup>.

La TBB costituisce il *gold standard* diagnostico nel sospetto di rigetto polmonare acuto<sup>3</sup>; nel corso della procedura broncoscopica deve essere effettuato anche un BAL per escludere una complicanza infettiva o un'altra eziologia (es. alveolite emorragica). La frequenza e la durata della sorveglianza broncoscopica con TBB in

pazienti asintomatici e stabili dal punto di vista clinico-funzionale sono oggetto di dibattito; in genere viene effettuata 1 volta al mese per i primi tre mesi dopo l'intervento, indi dopo 6 mesi e 1 anno. Nel caso di assenza di reazioni durante il primo anno la sorveglianza viene sospesa.

Le complicanze post-trapianto a livello delle vie aeree possono verificarsi sia in sede di anastomosi che ad altri livelli ("stenosi bronchiali segmentarie non anastomotiche"), la più frequente delle quali si verifica a livello del bronco intermedio (Figura 1) → *vanishing airway syndrome*.

Le complicanze in sede di anastomosi sono le più frequenti (2-33% dei pazienti trapiantati) e comprendono infezioni, necrosi e deiscenza (a insorgenza precoce) e complicanze più tardive quali stenosi e granulomi, e, più raramente, broncomalacia e fistole (bronicopleuriche, mediastiniche, broncovasali). Il *gold standard* diagnostico è la broncoscopia che permette di identificare precocemente tali complicanze documentando alterazioni anche a livello della superficie bronchiale (es. iperemia, pseudomembrane, ulcere), benché l'avvento della TAC spirale con ricostruzioni tridimensionali e multiplanari abbia notevolmente migliorato la potenzialità diagnostica delle tecniche di *imaging* al riguardo. La sorveglianza broncoscopica prevede una procedura ispettiva dopo 2 e 6 settimane dall'intervento, indi dopo 3 e 6 mesi.

La stenosi in sede di anastomosi è la complicanza più frequente (2-9 mesi dopo il trapianto), spesso conseguenza di infezioni, deiscenza e necrosi, è asintomatica in 1/3 dei casi ed è associata a un'elevata morbilità dovuta sia alla riduzione della *performance* respiratoria funzionale che all'aumentato rischio di infezioni post-ostruttive secondarie alla terapia immuno-



**Figura 2.** Broncospiccia. *Stent* metallico autoespandibile a livello del bronco intermedio in sede di pregressa stenosi.

soppressiva che il paziente deve assumere.

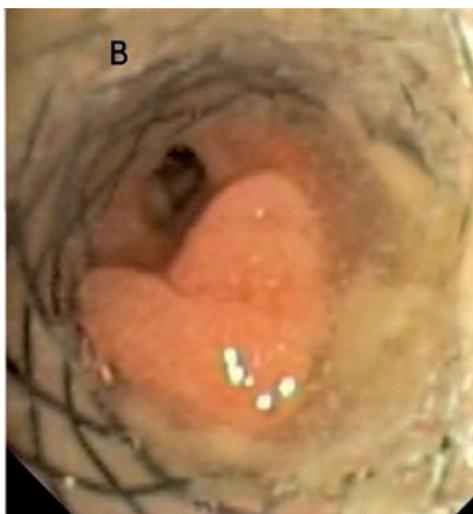
Una riduzione del lume aereo superiore al 50% costituisce un'indicazione alla dilatazione broncospiccia.

La dilatazione con palloncino (broncospiccia flessibile e palloncino per minimiz-

zare il trauma a livello dell'anastomosi/broncospiccia rigido e palloncino) è la metodica indicata nel caso di stenosi di grado lieve, non associata a granulomi (26% dei pazienti con stenosi bronchiali anastomotiche post-trapianto) e può essere effettuata con broncospiccia flessibile (evitando i possibili traumi correlati all'utilizzo del broncospiccia rigido) in anestesia locale e sedazione. Raramente risolutiva dopo una sola seduta, deve essere ripetuta a distanza di 2-4 settimane.

In caso di stenosi *web-like* (a diaframma), di lunghezza < 1 cm e non associate a tracheomalacia, la procedura di dilatazione deve essere preceduta da incisioni radiali della mucosa stenotica con laser/elettrocoagulazione. In assenza di segni clinici e obiettivi di infezione, l'infiltrazione locale con corticosteroidi (1 ml di desametasone alla base di ciascuna incisione radiale) o l'applicazione di mitomicina può ridurre la frequenza di recidive.

Nel caso di stenosi severe e refrattarie è



**Figura 3.** Broncospiccia. Granulomi a livello del margine superiore (A) e parzialmente occludente l'estremità inferiore (B) di *stent* metallico autoespandibile a livello del bronco intermedio in sede di pregressa stenosi.

indicato il posizionamento di *stent* (Figura 2), peraltro associati a un elevato rischio di complicanze (48-75% dei casi): il rischio di migrazione e dislocamento è ridotto nel caso in cui si utilizzino *stent* metallici autoespandibili che presentano, inoltre, il vantaggio di poter essere posizionati con il broncoscopio flessibile, anche se a lungo termine la loro ostruzione con secrezioni o tessuto di granulazione (Figura 3) potrebbe determinare complicanze peggiori rispetto alla condizione iniziale pre-trattamento.

Nel caso di deiscenza parziale dell'anastomosi è descritta la possibilità di risoluzione con il posizionamento di *stent* metallici autoespandibili non ricoperti (→ tessuto di granulazione funzionale alla riparazione tissutale) da rimuovere prima della ri-epitelizzazione, previa o meno applicazione di colla di fibrina o di alfa cianoacrilato.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) GIORDANI B, AMATO A, MAJO F, ET AL. *Italian Cystic Fibrosis Registry. Report 2011-2014*. Epidemiol Prev 2018; 42: 1-32.
- 2) HIRCHE TO, KNOOP C, HEBESTREIT H, ET AL. *Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis*. Pulm Med 2014; 2014: 621342.
- 3) WAINWRIGHT CE, ELBORN JS, RAMSEY BW. *Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR*. N Engl J Med 2015; 373: 1783-84.
- 4) OLIVIER KN, WEBER DJ, LEE JH, ET AL. *Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 835-40.
- 5) CALABRESE F, LUNARDI F, NANNINI N, ET AL. *Higher risk of acute cellular rejection in lung transplant recipients with cystic fibrosis*. Ann Transplant 2015; 20: 769-76.
- 6) BENZIMRA M. *Surveillance bronchoscopy: is it still relevant?* Semin Respir Crit Care Med 2018; 39: 219-26.
- 7) MACHUZAK M, SANTACRUZ JF, GILDEA T, MURTHY SC. *Airway complications after lung transplantation*. Thorac Surg Clin 2015; 25: 55-75.
- 8) SANTACRUZ JF, MEHTA AC. *Airway complications and management after lung transplantation*. Ischemia, dehiscence, and stenosis. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 79-93.
- 9) JAIN K, WAINWRIGHT C, SMYTH AR. *Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev 2016; 1: CD009530.



**VIVISOL**  
Home Care Services

**VIVISOL Home Care Services per una migliore qualità della vita.**

VIVISOL fornisce servizi per la gestione delle terapie domiciliari a oltre 300.000 pazienti in Europa ogni giorno.

Il desiderio di VIVISOL è quello di poter offrire una **migliore qualità della vita**, permettendo al paziente di vivere a casa propria con i propri familiari con la sicurezza di un servizio efficace, rapido e sempre disponibile. VIVISOL pone nella **qualità dei servizi** offerti e nella **sicurezza degli assistiti** a lei affidati i cardini del proprio modello di sviluppo.

Terzo operatore europeo e parte del Gruppo Sol, multinazionale italiana con sede a Monza e quotata alla borsa di Milano, VIVISOL fornisce servizi di Ossigenoterapia, Ventiloterapia, Diagnostica e Cura della Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno, Nutrizione Artificiale, Telemedicina, Ausili e Presidi Antidecubito.

# Terapie antibiotiche inalatorie nelle bronchiectasie non da fibrosi cistica: una nuova frontiera terapeutica?

Anna Stainer<sup>1</sup>  
Alberto Pesci<sup>1</sup>  
Paola Faverio<sup>1</sup>

Le bronchiectasie non da fibrosi cistica (NCFBE) sono una malattia cronica polmonare caratterizzata dalla presenza di dilatazione irreversibile dei bronchi e da sintomi respiratori cronici come tosse persistente, espettorazione abbondante ed esacerbazioni infettive ricorrenti. La prevalenza della patologia, in aumento negli ultimi anni, è di circa 500 casi ogni 100.000 abitanti con una frequenza maggiore nelle donne e negli anziani<sup>1</sup>.

L'evoluzione progressiva della patologia è caratterizzata da cicli ripetuti di infezioni bronchiali batteriche con robusta attivazione della risposta immune e conseguente ulteriore danno alle vie aeree associato a perdita di funzione polmonare che a sua volta, nei casi più severi, conduce a frequenti ospedalizzazioni, ridotta qualità di vita e aumento della mortalità<sup>2</sup>.

La diagnosi è basata sulla presenza di dilatazione del diametro interno dei bronchi alla TC torace ad alta risoluzione.

I più comuni patogeni identificati nei pazienti affetti da bronchiectasie sono *H.*

*influenzae*, *P. aeruginosa* e *M. catarrhalis*. Inoltre possono essere isolati anche organismi Gram positivi, come *S. aureus* o *S. pneumoniae*, e micobatteri non tubercolari (NTM). Spesso le infezioni respiratorie in questi pazienti sono difficili da trattare, poiché causate da patogeni multiresistenti (MDR)<sup>2</sup>.

Il tipo di microorganismo identificato attraverso gli esami colturali, inoltre, è assai rilevante ai fini prognostici. Le infezioni da *P. aeruginosa* sono associate alle forme più severe di bronchiectasie. Il batterio, infatti, possiede numerosi fattori di virulenza, tra cui la capacità di sopravvivere nonostante fluttuazioni del pH o carenza di nutrienti, oltre alla capacità dei ceppi mucoidi di formare un *biofilm* polisaccaridico che aderisce alla mucosa delle vie aeree e rende difficile la penetrazione antibiotica. Inoltre, concentrazioni di antibiotico subottimali a livello del tessuto polmonare possono causare un aumento delle mutazioni nel batterio stesso<sup>3</sup>.

Per questi motivi, numerosi studi hanno mostrato come i pazienti colonizzati da *P. aeruginosa* abbiano un *outcome* peggiore con funzionalità polmonare più compromessa, maggior declino funzionale nel tempo, maggior rischio di riacutizzazioni e ospedalizzazioni.

<sup>1</sup> Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Clinica Pneumologica, Ospedale San Gerardo, ASST Monza, Monza, [annetta.stainer@gmail.com](mailto:annetta.stainer@gmail.com)

zioni con conseguente peggiore qualità di vita e maggiore mortalità<sup>2,3</sup>.

La terapia antibiotica continua a giocare un ruolo centrale nella gestione dei pazienti con bronchiectasie sia durante le esacerbazioni sia per quanto riguarda le infezioni croniche. L'emergenza di nuovi ceppi resistenti ai comuni antibiotici e la mancanza di sviluppo di nuove terapie, associata agli elevati costi, fanno della gestione di questi pazienti una sfida. Gli antibiotici sistemici spesso presentano un profilo di tossicità elevata e non sempre sono in grado di penetrare in maniera ottimale nel tessuto polmonare. Inoltre, possono richiedere somministrazione parenterale e conseguentemente personale sanitario dedicato.

In questo contesto gli antibiotici inalatori stanno emergendo come una possibile alternativa. L'obiettivo di queste terapie è quello di ottenere elevate concentrazioni di principio attivo nel sito dell'infezione con la possibilità di superare l'antibiotico resistenza, senza il rischio di tossicità sistemica o di impatto sul microbioma intestinale.

Gli antibiotici inalatori studiati nelle NCFBE sono primariamente diretti contro *P. aeruginosa*. Numerose classi tra cui aminoglicosidi, cefalosporine, colistina, fluorochinoloni e aztreonam sono state utilizzate con l'obiettivo di ridurre la densità batterica nelle vie aeree; poiché l'infiammazione sistemica e delle vie aeree è legata alla carica batterica, la riduzione di quest'ultima potrebbe ridurre il danno al tessuto polmonare migliorando l'*outcome* dei pazienti<sup>1,3</sup>.

Tuttavia, va segnalato che la somministrazione inalatoria è più complessa rispetto alla somministrazione orale poiché necessita di maggior *compliance* da parte del paziente, di *device* adatti, di formulazioni in grado di raggiungere e penetrare adeguatamente il tessuto polmonare.



Per quanto riguarda la somministrazione, l'antibiotico inalatorio ottimale dovrebbe essere sterile, non contenere conservanti e dovrebbe essere adatto alle caratteristiche di pH, osmolarità e tonicità del tessuto polmonare. Inoltre, dovrebbe garantire minimi effetti collaterali in termini di irritazione delle vie aeree mantenendo nel contempo una buona biodisponibilità.

Inizialmente farmaci a uso intravenoso sono stati utilizzati anche per uso inalatorio (*off-label*) e solo successivamente sono state create formulazioni apposite per le vie aeree, fino all'introduzione delle più recenti formulazioni liposomiali che appaiono molto promettenti in termini di biodisponibilità<sup>2</sup>.

Per quanto riguarda, invece, le modalità di inalazione, fino a poco tempo fa, solo i nebulizzatori permettevano un'adeguata somministrazione inalatoria e non tutte le categorie risultavano in grado di ottenere un adeguato trasporto del principio attivo alle vie aeree. Ad

esempio, i nebulizzatori ultrasonici non sono adatti per la nebulizzazione di antibiotici, mentre i nebulizzatori mesh sono più efficienti rispetto ai nebulizzatori jet, ma più costosi. Inoltre tutti i nebulizzatori richiedono regolare e attenta manutenzione per evitare rischi di contaminazione batterica e mantenere *performance* ottimali<sup>1</sup>.

Più recentemente, studi sui *device* per l'inalazione di polveri antibiotiche (*Dry Powder Inhalers*, DPI) hanno mostrato risultati promettenti grazie alla loro capacità di fornire dosaggi efficaci di antibiotico indipendentemente dal flusso inspiratorio del paziente. Inoltre, la possibilità di inalare il farmaco a flussi inspiratori bassi, senza compromettere la deposizione tissutale del farmaco, potrebbe ridurre l'incidenza di effetti collaterali come tosse e broncospasmo<sup>2</sup>.

Numerosi sono gli antibiotici inalatori che sono stati studiati nei pazienti con NCFBE con risultati variabili:

### **Tobramicina**

Uno studio randomizzato controllato (RCT), in doppio cieco multicentrico, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tobramicina inalatoria in 74 pazienti con NCFBE e *P. aeruginosa*. I pazienti nel braccio di trattamento hanno avuto una significativa riduzione delle unità di colonie (CFU) di *P. aeruginosa* misurate su escreato rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, *P. aeruginosa* è stato eradicato nel 35% dei pazienti con significativo miglioramento della sintomatologia clinica. Gli effetti collaterali principali sono stati: peggioramento della dispnea, tosse, comparsa di *wheezing* e *discomfort* toracico<sup>4</sup>.

Scheinberg e coll. hanno invece valutato gli effetti di tre cicli di 14 giorni di tobramicina inalatoria alternati a 14 giorni di pausa tra un ciclo e il successivo in pazienti con colonizzazione delle vie aeree da *P. aeruginosa*

osservando un miglioramento della sintomatologia clinica in termini di questionari sulla qualità di vita, come il St. George Respiratory Questionnaire. I principali effetti collaterali riportati sono stati simili (tosse, dispnea, incremento dell'espettorazione) e hanno indotto il 22% dei pazienti ad abbandonare lo studio<sup>5</sup>.

Drobnic e coll., in uno RCT in doppio cieco, hanno invece somministrato tobramicina inalatoria 300 mg due volte al giorno in due cicli, ciascuno di 6 mesi, intervallati da un periodo di *wash-out* di un mese. I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione del numero di accessi in ospedale e dei giorni di degenza nel caso di ricovero nei pazienti nel gruppo di terapia attiva rispetto a coloro che avevano assunto il placebo senza tuttavia cambiamenti per quanto riguarda il numero di terapie antibiotiche, il numero di esacerbazioni, la funzione polmonare o la qualità di vita. Il principale effetto collaterale riportato è stato il broncospasmo (13% dei pazienti) comunque responsivo alla terapia broncodilatatrice<sup>6</sup>.

L'uso della tobramicina è stato valutato anche in associazione ad antibiotici sistemici. Bilton e coll., in uno RCT multicentrico in doppio cieco hanno utilizzato tobramicina inalatoria o placebo in aggiunta a ciprofloxacina sistemica in pazienti con *P. aeruginosa* durante un'esacerbazione acuta. I pazienti in terapia con entrambi gli antibiotici hanno mostrato maggior tasso di eradicazione (37% vs 20%) rispetto al gruppo che aveva assunto solo ciprofloxacina sistemica, ma il tasso di cura e la frequenza di recidiva sono risultati simili nei due gruppi. Gli effetti collaterali respiratori (principalmente *wheezing*), anche in questo caso, sono stati maggiori nei pazienti che avevano assunto l'antibiotico inalatorio<sup>7</sup>.

In base all'evidenza corrente l'uso della tobramicina inalatoria non è raccomandato nei pazienti con NCFBE, né come trattamento di fondo né durante un'esacerbazione

acuta di malattia. Nonostante i miglioramenti di alcuni parametri clinici e microbiologici, tutti questi studi sono stati condotti su piccoli gruppi di pazienti e per brevi periodi; pertanto, rimane da chiarire se un uso più prolungato potrebbe indurre resistenza alla terapia. Gli effetti collaterali respiratori si presentano globalmente in più del 50% dei pazienti e potrebbero limitare l'utilizzo di questa terapia soprattutto in quei pazienti con patologie respiratorie associate a iperreattività bronchiale. Per questi motivi, sarebbero necessari ulteriori studi con campioni di popolazione più ampi e tempi di esposizione più prolungati così da poter identificare i sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente della terapia inalatoria<sup>3</sup>.

### Ciprofloxacina

Numerosi studi di fase II hanno valutato l'utilizzo della ciprofloxacina inalatoria. Wil-

son e coll., in un *trial* clinico di fase II, hanno testato l'efficacia di ciprofloxacina somministrata tramite DPI due volte al giorno osservando una significativa riduzione della carica batterica nell'espettorato del gruppo di trattamento<sup>8</sup>.

I *trial* di fase II ORBIT-1 e ORBIT-2 hanno valutato rispettivamente l'utilizzo di ciprofloxacina inalatoria e di ciprofloxacina liposomiale inalatoria dimostrando una potente attività anti-*Pseudomonas* con una riduzione significativa della carica batterica nell'espettorato e, per quanto riguarda il *trial* ORBIT-2, un aumento del tempo medio alla prima esacerbazione<sup>2,3</sup>.

Inoltre, sia la formulazione liposomiale (ORBIT-3 e ORBIT-4) che quella in polvere per inalazione (RESPIRE-1 e RESPIRE-2) sono state testate in *trial* di fase III<sup>2,3</sup>.

Nei *trial* RESPIRE l'utilizzo di ciprofloxacina mediante DPI è stato valutato sia in

**XXII Congresso Nazionale SIMRI**

**PISA, 27-29 settembre 2018**

Per maggiori informazioni contatta la Segreteria Organizzativa:

**center**  
comunicazione & congressi  
ALBO NAZIONALE AGENSI-PIZZI

Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli • tel 081.19578490 • info@centercongressi.com  
[www.centercongressi.com/simri2018](http://www.centercongressi.com/simri2018)

un regime a cicli di 14 giorni che in un regime a cicli di 28 giorni. Mentre il *trial* RESPIRE-1 aveva mostrato risultati statisticamente significativi per quanto riguarda il regime a cicli di 14 giorni, con riduzione del numero di riacutizzazioni e del tempo alla prima riacutizzazione, il *trial* RESPIRE-2 ha mostrato un *trend* positivo nel ridurre il numero di esacerbazioni e nel prolungare il tempo alla prima esacerbazione in entrambi i regimi, senza tuttavia raggiungere risultati statisticamente significativi<sup>2,3</sup>.

Per quanto riguarda invece la ciprofloxacina liposomiale gli studi ORBIT-3 e ORBIT-4 hanno ottenuto buoni risultati con evidenza di aumento del tempo medio alla prima esacerbazione e riduzione del numero di esacerbazioni. Inoltre, l'utilizzo del farmaco è associato a una riduzione della carica batterica di *P. aeruginosa* nell'espettorato dei pazienti senza attenuazione dell'efficacia dell'antibiotico e sviluppo di antibiotico-resistenza (MIC stabile) durante tutto il periodo di trattamento<sup>2,3</sup>.

In tutti i *trial* citati gli eventi avversi legati all'utilizzo della ciprofloxacina inalatoria erano simili nel gruppo di trattamento e in quello del placebo.

Non tutti gli studi, tuttavia, hanno mostrato risultati così promettenti. Ad esempio, Haworth et coll., in un RCT con colistina inalatoria, non hanno ottenuto risultati significativi nel ridurre il tempo alla prima riacutizzazione. Anche due *trial* di fase III con aztreonam inalatorio non hanno mostrato differenze tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo<sup>9</sup>.

Per fare un bilancio più definitivo sull'utilità degli antibiotici inalatori nei pazienti con NCFBE colonizzati da *P. aeruginosa*, attendiamo l'esito di alcuni *trial* ad oggi in corso, tra cui iBEST (*Dose-finding Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Tobramycin*

*Inhalation Powder in Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and Pulmonary P. Aeruginosa Infection*) e PROMIS I (*Trial in Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients With Chronic Lung Infections Treated With Colistimethate Sodium*).

Non dimentichiamo, inoltre, che la terapia antibiotica è solo uno dei multipli presidi terapeutici a disposizione in questi pazienti. Essa, per essere efficace, deve essere presa in considerazione solo dopo l'ottimizzazione di altri trattamenti, tra cui la fisioterapia respiratoria e, all'occorrenza, la broncodilatazione.

## Bibliografia

- 1) MELANI AS, LANZARONE N, ROTTOLI P. *The pharmacological treatment of bronchiectasis*. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11: 245-58.
- 2) DHAND R. *The rationale and evidence for use of inhaled antibiotics to control Pseudomonas aeruginosa infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2018; 31: 121-38.
- 3) MASELLI DJ, KEYT H, RESTREPO MI. *Inhaled antibiotic therapy in chronic respiratory diseases*. Int J Mol Sci 2017; 18: 1062.
- 4) BARKER AF, COUCH L, FIEL SB, ET AL. *Tobramycin solution for inhalation reduces sputum Pseudomonas aeruginosa density in bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 481-5.
- 5) SCHEINBERG P, SHORE E. *A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis*. Chest 2005; 127: 1420-6.
- 6) DROBNIC ME, SUÑÉ P, MONTORO JB, ET AL. *Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with Pseudomonas aeruginosa*. Ann Pharmacother 2005; 39: 39-44.
- 7) BILTON D, HENIG N, MORRISSEY B, GOTTFRIED M. *Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis*. Chest 2006; 130: 1503-10.
- 8) WILSON R, WELTE T, POLVERINO E, ET AL. *Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study*. Eur Respir J 2013; 41: 1107-15.
- 9) HAWORTH CS, FOWERAKER JE, WILKINSON P, ET AL. *Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection*. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 975-82.

# Tumore del polmone: come il Gruppo Interdisciplinare Cure ha cambiato la storia della malattia

**Maristella Bungaro<sup>1</sup>**  
**Chiara Paratore<sup>1</sup>**  
**Marianna Miele<sup>2</sup>**  
**Elisabetta Molfese<sup>2</sup>**  
**Alessandro D'Aveni<sup>3</sup>**

Il tumore del polmone rappresenta la principale causa di morte cancro correlata in tutto il mondo, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni pari al 17%. Negli ultimi vent'anni sono stati fatti importanti progressi nella gestione e cura dei pazienti affetti da questa patologia. I principali cambiamenti riguardano la disponibilità di metodi diagnostici più accurati, tecniche chirurgiche mini-invasive, trattamenti radioterapici selettivi e terapie farmacologiche guidate dall'istologia e dal profilo molecolare del tumore. Tutte queste modalità di trattamento sono attuabili singolarmente o in combinazione in base allo stadio della malattia. Risulta pertanto fondamentale un approccio multidisciplinare per

far fronte a una gestione sempre più complessa del paziente con neoplasia polmonare.

Si sviluppano in questo contesto i Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC), ovvero *team* integrati di medici specialisti e altri operatori sanitari, che, in occasione di incontri periodici, considerano le possibili opzioni diagnostico-terapeutiche ed elaborano un piano di cura personalizzato per il singolo paziente. In ambito toraco-polmonare i membri parte del GIC sono pneumologi, oncologi, radio-terapisti, chirurghi cardio-toracici, patologi, radiologi, specialisti in cure palliative e infermieri specializzati insieme ad altre figure che possono aggiungersi quali farmacisti, psicologi, palliativisti e altri<sup>1</sup>.

I GIC sono ormai parte integrante della pratica clinica oncologica in numerosi Paesi e sono in costante aumento, quasi come una normale evoluzione della medicina oncologica. Circa 20 anni fa, nel Regno Unito, meno del 20% dei pazienti era gestito da un gruppo multidisciplinare, fino ad arrivare all'80% nel 2004. Oggi, negli USA, il 54% dei medici ospedalieri frequenta settimanalmente gli incontri organizzati dai GIC<sup>1</sup>.

Evidenze a supporto dei benefici derivanti dai gruppi interdisciplinari emergono da numerosi studi su patologie neoplastiche mammarie, gastrointestinali e del distretto testa-collo. Per quanto riguarda la neoplasia polmonare, i dati a disposizione sono ancora molto limitati, ma

<sup>1</sup> Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, AOU Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

<sup>2</sup> Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma

<sup>3</sup> Oncologia Medica - Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva G. Barresi, AOU Policlinico G. Martino, Messina

Revisore: Silvia Novello. Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, AOU Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), [silvia.novello@unito.it](mailto:silvia.novello@unito.it)

sicuramente a supporto dell'inserimento del GIC nell'approccio al malato.

Questo tipo di modello gestionale permette indubbiamente una maggiore adesione alle linee guida in termini di scelta diagnostica e terapeutica. I medici che presiedono gli incontri multidisciplinari periodici hanno più probabilità di individuare pazienti da indirizzare a intervento chirurgico con intento curativo negli stadi I e II. Allo stesso modo, pazienti in stadio IIIA non trattati chirurgicamente, hanno più probabilità di ricevere un trattamento chemio-radioterapico ottimale e precoce<sup>2</sup>.

In particolare, Bilfinger e colleghi hanno dimostrato come l'approccio multidisciplinare alla cura dei pazienti affetti da tumore polmonare sia superiore rispetto al modello di assistenza tradizionale, suddividendo circa 4000 pazienti in due gruppi: pazienti gestiti (LCEC - *Lung Cancer Evaluation Center*) e pazienti non gestiti (non-LCEC) in ambito multidisciplinare.

La percentuale dei pazienti diagnosticati in stadio precoce, stadio I/II, era superiore

nel braccio LCEC (50%) rispetto ai pazienti non-LCEC (20%). Di rimando, anche la percentuale dei pazienti indirizzati alla chirurgia era significativamente superiore nel gruppo seguito con approccio multidisciplinare (39,8% vs 15,8%). Pur con i limiti di uno studio retrospettivo e non randomizzato, l'analisi dei dati ha ottenuto risultati impressionanti in termini di sopravvivenza. A 5 anni, i pazienti vivi erano il 31,7% nel gruppo trattato con approccio multidisciplinare e solo il 9,1% nel braccio a gestione tradizionale. Analogamente, la sopravvivenza a 10 anni era pari al 14,5% per il gruppo LCEC contro il 4,4% per non-LCEC (Tabella 1)<sup>3</sup>.

Altri dati simili a questo sono presenti in letteratura, seppur derivanti da valutazioni retrospettive; risulterebbe peraltro complicato e non eticamente perseguibile disegnare studi randomizzati prospettici in questo contesto.

Da valutazioni dirette (in parte qui descritte) e indirette, i benefici di un approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare appaiono quindi essere molteplici: la possibilità

## Tassi di sopravvivenza

Tutti i casi di malattia	Sopravvivenza %		
	LCEC	Non-LCEC	P Value
1 anno	72,6	44,8	<.001
3 anni	43,6	16,9	<.001
5 anni	31,7	9,1	<.001
10 anni	14,5	4,4	<.001
Analisi matching*	LCEC	Non-LCEC	P Value
1 anno	76,5	69,9	.003
3 anni	47,1	39,4	.002
5 anni	33,6	23,0	<.001
10 anni	14,3	9,7	.121

**Tabella 1.** Tassi di sopravvivenza a 1, 3, 5 e 10 anni in tutti i pazienti partecipanti allo studio e all'analisi *matching* mediante *propensity score* per correggere eventuali *bias*<sup>3</sup> (mod. da Bilfinger TV, et al.<sup>3</sup>). \*Analisi *matching*: pazienti appaiati per età, sesso, razza, stadio di malattia, istologia e trattamento.

di accedere a un singolo centro di riferimento per raggiungere i diversi specialisti; la riduzione dei tempi alla diagnosi; la possibilità di ottenere una quantità di tessuto adeguato, evitando il rischio di re-biopsie<sup>1</sup>; una maggiore accuratezza nella stadiazione della patologia e nella definizione della strategia terapeutica da attuare, con un incremento del 10-15% nell'arruolamento in *trials* clinici<sup>4</sup>; una riduzione dell'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi e l'inizio del trattamento, di circa 10 giorni, secondo una recente meta-analisi, cosa da non sottovalutare trattandosi di una patologia che evolve rapidamente, con benefici in termini di *down-staging* e prognosi<sup>4</sup>.

Va poi sottolineato come il confronto tra specialisti faciliti la selezione dei pazienti più fragili, che per età e comorbidità non sopporterebbero regimi terapeutici troppo aggressivi, riducendone così l'*overtreatment* o consentendo una migliore attribuzione del trattamento più appropriato<sup>5</sup>.

Non per ultimo vi è l'aspetto psicologico e il grado di appagamento del paziente nel percorso di cura. Alcuni dati riportano una migliore qualità della vita e un maggiore benessere psicofisico nel contesto delle cure multidisciplinari rispetto al modello tradizionale di cure, oltre che una maggiore *compliance* e quindi possibilità di successo del trattamento. È possibile peraltro che questo effetto sia dovuto a una maggiore e più moderna consapevolezza del paziente coinvolto nelle decisioni cliniche e a un accesso facilitato e precoce ai servizi di cure palliative, che svolgono un ruolo chiave sia nella gestione dei sintomi che nelle cure di fine vita<sup>1</sup>.

Ancora molto deve esser fatto per implementare e diffondere l'approccio multidisciplinare in oncologia toracica. Un valido aiuto deriva dalla promozione di programmi educazionali rivolti ai medici dei gruppi interdisciplinari per incrementare le abilità

diagnostiche, stadiative e di trattamento, (GAIN 3.0), o ancora, per colmare il *gap* tra le cure primarie e quelle specialistiche, attraverso una maggiore comunicazione tra il *team* e la figura del medico di famiglia, che spesso è il primo a formulare il sospetto di neoplasia polmonare e a gestire le comorbidità associate alla malattia.

Proiettandoci nella realtà italiana, la Rete Oncologica, che dovrebbe garantire e promuovere il corretto svolgimento delle riunioni multidisciplinari, è attiva solo in sei regioni del Paese: Piemonte, Lombardia, Toscana, Trentino, Umbria e Veneto. Altrettante reti sono ancora "in corso d'opera" in Emilia-Romagna, Friuli, Lazio, Liguria e Sicilia, mentre mancano del tutto nelle restanti regioni.

In conclusione, pur essendoci da parte della comunità scientifica l'assoluta consapevolezza dell'utilità dei GIC, la loro diffusione sul territorio nazionale rimane ancora insufficiente. Allo stesso modo, potrebbe essere sicuramente utile raccogliere dati prospettici in maniera sistematica, che vadano meglio a definire il reale impatto della valutazione multidisciplinare per l'analisi diagnostico-terapeutica nel contesto dell'oncologia polmonare.

## Bibliografia

- 1) DENTON E, CONRON M. *Improving outcomes in lung cancer: the value of the multidisciplinary health care team.* J Multidiscip Healthc 2016; 9: 137-44.
- 2) KEHL KL, LANDRUM MB, KAHN KL, ET AL. *Tumor board participation among physicians caring for patients with lung or colorectal cancer.* Journal of Oncology Practice 2015; 11: e267-78.
- 3) BILFINGER TV, ALBANO D, PERWAIZ M, ET AL. *Survival outcomes among lung cancer patients treated using a multidisciplinary team approach.* Clin Lung Cancer 2018 Feb 1; pii: S1525-7304(18)30018-4.
- 4) STONE CJL, VAID HM, SELVAM R, ET AL. *Multidisciplinary clinics in lung cancer care: a systematic review.* Clin Lung Cancer 2018 Feb 21. pii: S1525-7304(18)30020-2.
- 5) SCHULKES KJG, HAMAKER ME, LAMMERS JJ, ET AL. *Multidisciplinary decision-making regarding chemotherapy for lung cancer patients-an age-based comparison.* Eur J Cancer Care (Engl) 2018 Jan; 27(1).

# Ecografia e polmoniti: stato dell'arte, diffusione e potenzialità

**Alessandro Zanforlin<sup>1</sup>**

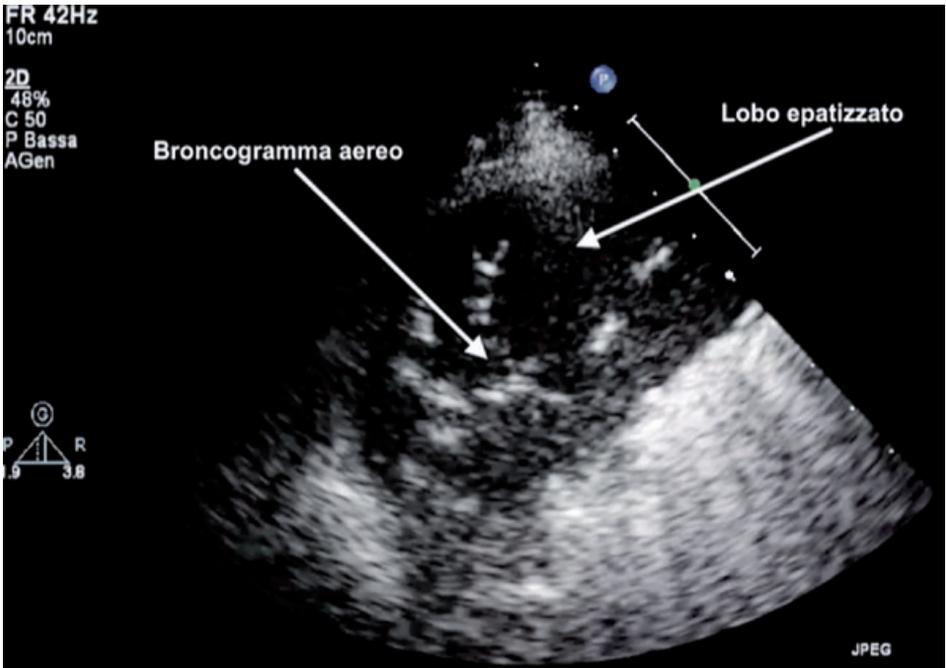
È possibile gestire una polmonite, a partire dalla diagnosi, utilizzando l'ecografia? È una domanda che molti studi si sono posti, dato che la polmonite è una condizione patologica in cui l'organo viene "svelato" e diviene anatomicamente esplorabile<sup>1</sup>. Il polmone in condizioni normali, ben aerato, non può essere infatti esplorato dall'ecografia, poiché gli spazi aerei periferici formano uno "specchio" che riflette la maggior parte degli ultrasuoni, per cui tutto ciò che riusciamo a vedere è solo la superficie, rappresentata dalla cosiddetta "linea pleurica", una linea iperecogena (bianca). Il parenchima polmonare viene sostituito da un insieme di artefatti che costruisce un'immagine fittizia. Quando però il polmone è colpito da fenomeni infiammatori che lo privano di aria e gli fanno assumere una consistenza più densa, esso appare simile, in ecografia, a organi solidi come il fegato, la milza, potendone visualizzare all'interno l'impronta dei vasi e quella dei bronchi parzialmente aerati (broncogrammi

aerei), all'interno dei quali può essere spesso visualizzabile il movimento delle bolle aeree durante gli atti respiratori (broncogramma aereo dinamico) (Figura 1). Il riscontro ecografico di un consolidamento impiega solo pochi minuti e può essere eseguito in reparto, a letto del paziente, anche se in condizioni critiche, ma anche in un semplice *setting* ambulatoriale. La correlazione con anamnesi, sintomi e quadro laboratoristico permette a volte di arrivare rapidamente alla diagnosi di polmonite anche senza avere a disposizione la radiografia del torace.

I risultati degli studi che hanno indagato l'efficienza dell'ecografia nella diagnostica delle polmoniti sono raccolti in ormai numerose meta-analisi che, raggruppandone i risultati, mostrano in generale una sensibilità e specificità maggiori del 90%. Quando riportato, il tempo impiegato per eseguire l'esame è in genere inferiore ai 13 minuti. Questi riscontri sono pertanto incoraggianti, sebbene presentino una limitazione: tutti gli studi sono stati condotti da operatori definiti "esperti", pertanto questo riduce probabilmente l'applicazione della metodica nella vita reale<sup>2</sup>.

Nel recente censimento sull'uso dell'ecografia toracica tra gli pneumologi realizzato dall'Accademia di Ecografia Toracica (AdET)

<sup>1</sup> Medicina Interna, Ospedale Centrale di Bolzano  
[alessandro.zanforlin@gmail.com](mailto:alessandro.zanforlin@gmail.com)



**Figura 1.** Polmonite lobare in ecografia. Scansione trasversale con sonda sector che mostra lobo epatizzato ipoeocogeno con all'interno il disegno "arboriforme" dei broncogrammi aerei, iperecogeni.

con il supporto delle Società Scientifiche pneumologiche, circa il 56% dei *responder* che utilizzano l'ecografia afferma di applicarla nelle polmoniti. Quindi anche questo dato di "vita reale" conferma che questa applicazione non è attualmente patrimonio di tutti gli pneumologi ecografisti<sup>3</sup>.

Abbiamo indagato le potenzialità dell'ecografia nelle polmoniti intervistando un *panel* di esperti afferenti all'AdET.

1) **Ecografia e RX torace:** sulla base della loro esperienza, l'ecografia viene ritenuto un esame fondamentale da eseguire in complemento alla radiografia del torace, ma in alcuni casi la radiografia viene addirittura ritenuta non necessaria. In effetti anche i dati in letteratura indicano che l'ecografia ha una sensibilità maggiore rispetto alla radiografia, a fronte di una simile specificità<sup>4</sup>.

- 2) **Utilità nella diagnosi:** la maggior parte dei *responder* sono d'accordo che l'ecografia sia in grado di rilevare almeno l'80% delle polmoniti, permettendone in genere una completa definizione topografica (localizzazione e dimensioni).
- 3) **Utilità nel follow-up:** la metodica viene ritenuta utile anche nel *follow-up* delle polmoniti; i due terzi dei *responder* sostengono che essa possa essere utilizzata in sostituzione alla radiografia del torace, mentre un terzo pensano ad un uso complementare all'RX standard.
- 4) **Ecografia e TC del torace:** l'ecografia può dare l'indicazione a eseguire una TC di approfondimento, così come può rendere non necessaria l'esecuzione di una TC in casi selezionati; c'è comune accordo che l'eco non si possa sostituire alla TC né che fornisca informazioni incom-

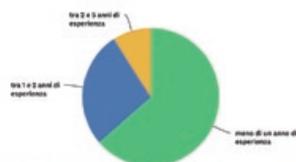
L'ecografia è utile nella diagnosi di polmonite...

Risposte: 11 Salutate: 0



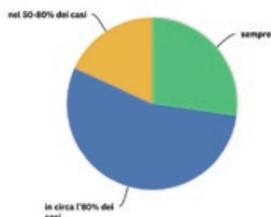
Le metanalisi indicano che la polmonite sia diagnosticabile in ecografia solo in mani esperte. Quanta esperienza (in tempo) ritieni sia necessaria per poterle diagnosticare con sicurezza?

Risposte: 11 Salutate: 0



Le polmoniti sono identificabili in ecografia

Risposte: 11 Salutate: 0



L'ecografia è utile nel follow-up della polmonite...

Risposte: 11 Salutate: 0

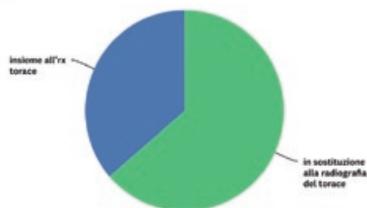


Figura 2. Risultati del sondaggio sottoposto a un panel di esperti sull'uso dell'ecografia nelle polmoniti.

plete rispetto a essa, ma che le informazioni ottenute dalle due metodiche siano piuttosto complementari. Infatti, a fronte della maggiore panoramicità dell'esame TC, che è in grado di osservare il torace in toto, superando i limiti delle barriere acustiche dell'ecografia, gli ultrasuoni permettono invece uno studio in tempo reale permettendo di osservare broncogramma aereo dinamico, movimenti del polmone e aspetto di eventuali versamenti pleurici concomitanti, diagnosticando precocemente versamenti meta-pneumonici organizzati e complicati.

- 5) **In quanto tempo si acquisisce l'esperienza necessaria?** La maggioranza dei nostri esperti ritiene che l'*expertise* necessaria per diagnosticare una polmonite con sicurezza sia ottenibile con circa un anno di esperienza sul campo (Figura 2). Questo fatto tuttavia è legato ad aver compiuto un adeguato percorso formativo e ad applicare quotidianamente la metodica, eventualmente affiancati da un *tutor* esperto.

In conclusione, l'uso dell'ecografia nel *work-up* delle polmoniti risulta essere promettente, fornendo effettivi vantaggi in termini di rapidità ed efficienza diagnostica, riduzione dei costi legati ad approfondimenti non necessari e riduzione dell'esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti. Quest'ultimo aspetto in particolare deve essere preso in considerazione per fasce "protette" di pazienti come le donne in gravidanza e i bambini, in cui le prospettive dell'ecografia toracica sono attualmente oggetto di studio. Infine, nonostante questa applicazione richieda esperienza, essa è acquisibile in tempi abbastanza brevi da tutti gli pneumologi che intendano utilizzare l'ecografia in modo assiduo e continuo.

### Bibliografia

- 1) LO GIUDICE V, BRUNI A. *Le polmoniti in ecografia*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2009; 24: 40-7.
- 2) CHAVEZ MA, SHAMS N, ELLINGTON LE, ET AL. *Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis*. Respir Res 2014; 15: 50.
- 3) <http://www.aiponet.it/news/8-segreteria/1827-i-censimenti-sull-utilizzo-dell-ecografia-toracica-in-pneumologia.html>
- 4) NAZERIAN P, VOLPICELLI G, VANNI S, ET AL. *Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography*. Am J Emerg Med 2015; 33: 620-5.

# Elementi di fisiopatologia dell'OSA. Contributo per una corretta scelta terapeutica

**Fabrizio Dal Farra<sup>1</sup>**  
**Giuseppe Insalaco<sup>2</sup>**

La Sindrome delle Apnee nel Sonno (OSA) è una condizione eterogenea sia nella patogenesi sia nelle sue manifestazioni cliniche e, nel corso degli ultimi anni, sono stati fatti importanti progressi sulla sua fisiopatologia che hanno contribuito alla personalizzazione della terapia. In linea con questo approccio, i recenti progressi nella patogenesi dell'OSA, usando modelli basati sulla fenotipizzazione delle vie aeree superiori e delle vie respiratorie, hanno identificato quattro cause fondamentali alla base dell'OSA: la principale è una via aerea superiore collassabile o anatomicamente ristretta (anatomia compromessa) anche se la disfunzione anatomica della faringe può essere modesta in molti pazienti e la collassabilità durante il sonno non è diversa da quella delle persone non affette da OSA. L'obesità è il maggiore fattore di rischio per l'OSA, ma oltre il 50% dei pazienti con OSA non è obeso. Ne deriva che in molte persone fattori o "fenoti-

pi" non anatomici che modulano la pervietà faringea hanno un ruolo determinante nella patogenesi dell'OSA. Questi fattori funzionali includono la pressione critica, il controllo e la funzione dei muscoli dilatori delle vie aeree superiori durante il sonno, la soglia di *arousal* e il *loop gain*.

Circa la metà dei pazienti con OSA a cui viene prescritta la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) o non la utilizza del tutto o in media la utilizza per meno di quattro ore per notte. Le terapie di seconda linea, quali i sistemi di avanzamento mandibolare o la chirurgia delle vie aeree superiori, hanno un'efficacia molto variabile e la stessa perdita di peso è impegnativa e ha un'efficacia variabile e non prevedibile. C'è bisogno pertanto di sviluppare strategie efficaci per prevedere con precisione e ottimizzare i risultati del trattamento delle terapie non CPAP esistenti e per ottenere questo è necessario un approccio basato sulla fenotipizzazione del paziente.

L'OSA, poiché non si verifica durante la veglia, è allora chiaramente molto più di un solo problema anatomico. Infatti, men-

<sup>1</sup> SC di Pneumologia, ULSS 7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI), [fabrizio.dalfarra@aslbasano.it](mailto:fabrizio.dalfarra@aslbasano.it)

<sup>2</sup> Medicina del Sonno, IBIM - CNR, Palermo

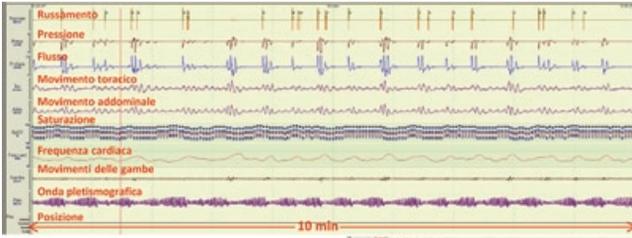
tre l'obesità e certe caratteristiche cranio-facciali possono modificare la via aerea faringea e contribuire alla predisposizione per l'OSA, le strutture anatomiche che circondano la via aerea superiore rimangono costanti dalla veglia al sonno. Così fattori non anatomici per molti pazienti sono determinanti importanti nella patogenesi dell'OSA. Il contributo relativo di questi fenotipi, ognuno dei quali può essere un obiettivo terapeutico, varia ampiamente tra i pazienti.

Le indagini radiologiche costantemente dimostrano che, in media, la sezione trasversale statica della via aerea faringea nelle persone con OSA è più piccola rispetto ai soggetti non OSA, così come una aumentata lunghezza delle vie aeree superiori o la posizione più bassa dell'osso ioide è associata a una maggiore suscettibilità al restringimento/collasso ed è di comune riscontro nelle persone con OSA. Tuttavia, la valutazione della via aerea superiore, una struttura dinamica durante il sonno, utilizzando misure statiche durante la veglia ha molti limiti quando si cerca di fare delle correlazioni con i problemi durante il sonno. Sono stati allora sviluppati sistemi per stimare la disfunzione anatomica funzionale della via aerea superiore durante il sonno e l'attuale *gold standard* è rappresentato dalla tecnica della pressione critica di chiusura (Pcrit), ossia la pressione nel lume faringeo a cui le vie aeree superiori collassano. In persone con grave alterazione anatomica, il collasso delle vie aeree superiori si verifica con alta pressione endoluminale, anche al di sopra della pressione atmosferica, mentre una condizione anatomica e funzionale delle vie aeree superiori normale o "buona" previene il collasso tanto che sono richieste pressioni inspiratorie inferiori a -5 cmH<sub>2</sub>O per far collassare la via aerea.

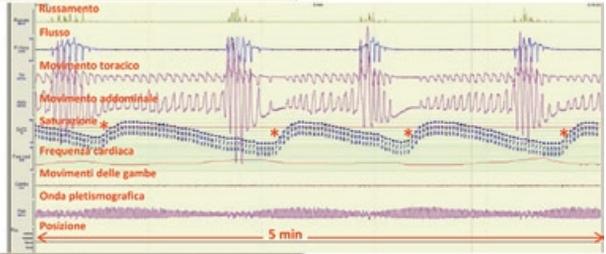
In media, le persone con OSA hanno una Pcrit più alta rispetto alle persone senza OSA anche se c'è notevole variabilità tra i pazienti. C'è una correlazione lineare positiva tra Pcrit e severità dell'OSA valutata con l'indice di apnea/ipopnea (AHI), per cui la severità dell'OSA aumenta con l'aumento della Pcrit, ma c'è una considerevole variazione nell'AHI per un dato livello di predisposizione anatomica. Così, ci sono una serie di altri tratti funzionali o fenotipi non anatomici che devono entrare in gioco in molte persone per determinare il collabimento delle vie aeree.

Il ruolo dei fenotipi non anatomici che contribuiscono all'OSA è stato caratterizzato solo di recente. Quando combinati con un certo grado di restringimento delle vie aeree superiori a causa di fattori anatomici, la compromissione di uno o più fattori non anatomici può causare l'OSA e mediarne la severità. Comunque, è vero anche il contrario e cioè che fenotipi non anatomici favorevoli possono proteggere le persone con un'anatomia delle vie aeree superiori predisponente all'OSA. Di conseguenza, i fenotipi non anatomici sono potenziali obiettivi terapeutici.

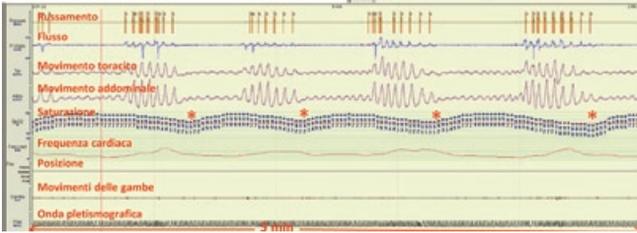
Dobbiamo tenere presente che la via aerea faringea manca di supporto rigido e pertanto la pervietà delle vie aeree superiori si basa essenzialmente sull'attività dei muscoli. Ci sono tre concetti chiave da considerare quando si valuta il ruolo potenziale dei muscoli dilatatori faringei nella patogenesi dell'OSA: il controllo neurale, la reattività muscolare e l'efficacia muscolare. Lo stimolo nervoso al genioglosso e al tensore palatino è fortemente influenzato dal ritmo sonno-sveglia; mentre l'attività del genioglosso diminuisce progressivamente raggiungendo il minimo in fase REM, l'attività del tensore del palato rimane ab-



Rapido incremento del volume corrente dopo l'evento ostruttivo che porta al rapido incremento della saturazione (\*) con comparsa anche di apnee miste. Quadro compatibile con elevato *loop-gain*.



Apnee brevi e ripetute con ampio incremento della ventilazione successiva a ogni evento. Quadro compatibile con bassa soglia di *arousal*.



Ripresa della respirazione e della saturazione (\*) lenta dopo l'apnea. Quadro compatibile con basso *loop-gain*.

bastanza costante attraverso le fasi del sonno. Questo cambiamento nell'attività dei muscoli faringei è coerente con il concetto che l'OSA è causata dall'interazione tra riduzioni nello stimolo nervoso dipendenti dal sonno e un'anatomia faringea compromessa in particolare per alcuni pazienti e in determinati periodi della notte, ma non in altri. Questo principio è indicato come reattività del muscolo.

L'efficacia muscolare, invece, è la capacità di tradurre il *drive* neurale in attività muscolare per garantire la pervietà delle vie aeree. La scarsa coordinazione del *drive* neurale durante il sonno, le fibre muscolari meccanicamente inefficienti (per il grasso in eccesso o per l'ipertrofia muscolare) oppure il cambiamento del tipo di fibra muscolare con conseguente maggiore propensione alla fatica, potrebbero essere tutti

fattori che contribuiscono a una ridotta efficienza muscolare.

Lo stimolo principale alla respirazione durante il sonno viene dalla  $CO_2$  e il modo in cui un individuo risponde a queste fluttuazioni di  $CO_2$  è importante nella patogenesi delle apnee ostruttive e centrali. In particolare, un sistema di controllo ventilatorio instabile o troppo sensibile (alto *loop gain*) può contribuire alle oscillazioni nella respirazione che si verificano in relazione alle apnee ed è probabile che sia un determinante particolarmente importante della patogenesi dell'OSA nelle persone con una anatomia delle vie aeree superiori non eccessivamente compromessa.

Anche gli *arousal*, non necessariamente richiesti per ripristinare il flusso d'aria alla fine di un evento respiratorio, in molti casi possono probabilmente perpetuare il

ciclico *pattern* respiratorio che si verifica nell'OSA. L'intensità dell'*arousal* è un distinto fenotipo fisiopatologico e le persone che al restringimento delle vie respiratorie tendono ad avere *arousal* più intensi hanno risposte ventilatorie maggiori e quindi sono più inclini alla instabilità della respirazione. Indipendentemente dai meccanismi, la prevenzione farmacologica degli *arousal* può stabilizzare la respirazione in persone con OSA e bassa soglia di *arousal* respiratorio.

Si calcola che circa il 30% dei pazienti abbia un'OSA prevalentemente dipendente dall'anatomia, mentre il restante 70% abbia un problema anatomico combinato con alterazione di uno o più dei fenotipi non anatomici. La misura in cui i vari tratti e componenti della fisiopatologia dell'OSA sono correlati (ad esempio *loop gain*, risposta ventilatoria all'*arousal* e soglia di *arousal* respiratorio) rimane sconosciuta, suggerendo una sovrapposizione minima tra i tratti.

Questo ci porta a cambiare le nostre decisioni riguardo al trattamento dell'OSA che in gran parte sono basate sull'AHI, sui sintomi (soprattutto sonnolenza) e sulle comorbidità. Un modello fenotipico ha anche il potenziale di modificare l'attuale approccio terapeutico con CPAP per una proporzione significativa di pazienti OSA selezionati in modo appropriato.

Complessivamente, questi interventi sono meno efficaci nella riduzione della severità dell'OSA rispetto alla CPAP però, se somministrati in un modo mirato, possono portare alla risoluzione dell'OSA in alcuni pazienti. Si stima che il 50% di tutti i pazienti con OSA potrebbe essere trattato con una o più terapie mirate. Ad esempio, persone con disfunzione in alcuni tratti non anatomici possono rispondere meno a

interventi tipo l'avanzamento mandibolare o la CPAP. In particolare, lavori recenti suggeriscono come i pazienti con alto *loop gain* o una bassa soglia di *arousal* abbiano meno probabilità di rispondere all'avanzamento mandibolare o tollerare la terapia con CPAP. Così, una combinazione di approcci, come l'avanzamento mandibolare associato a ossigenoterapia per ridurre il *loop gain* o CPAP associata a un ipnotico per aumentare la soglia di *arousal*, potrebbe essere efficace in queste persone.

Nonostante i molteplici segnali fisiologici che vengono regolarmente raccolti, la maggior parte dei dati viene spesso ignorata e per il trattamento si considera solo l'AHI. Le informazioni che sono raccolte durante la PSG (Polisonnografia) o il MCR (Monitoraggio Cardio-Respiratorio) contengono però i dati per ottenere una panoramica dei diversi tipi di OSA secondo un approccio fenotipico. Anche se l'alterazione anatomica della via aerea superiore è la variabile più importante, esistono altre caratteristiche su cui concentrarsi come potenziali obiettivi terapeutici combinando le terapie non CPAP con interventi mirati per trattare l'OSA in pazienti adeguatamente selezionati.

### Bibliografia di riferimento

- ECKERT DJ, WHITE DP, JORDAN AS, ET AL. *Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets.* Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 996-1004.
- EDWARDS BA, ANDARA C, LANDRY S, ET AL. *Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 1413-22.
- INSALACO G, FANFULLA F, BENASSI F, ET AL. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno.* Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011.
- SANDS SA, ECKERT DJ, JORDAN AS, ET AL. *Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 930-7.

# Endotipi e fenotipi clinici della BPCO: aspetti fisiopatologici e immunopatologici

**Alessia Verduri<sup>1</sup>**  
**Elisabetta Pace<sup>2</sup>**

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria cronica di carattere ostruttivo che colpisce soggetti adulti, fumatori o ex-fumatori, e si manifesta clinicamente con dispnea ingravescente accompagnata da tosse e/o espettorato cronici in alcuni individui. La diagnosi di questa malattia, caratterizzata da un'alterata risposta infiammatoria cronica al fumo di sigaretta e/o altri inquinanti domestici o ambientali, viene confermata dall'evidenza di una ostruzione bronchiale non reversibile alle prove di funzionalità respiratoria. Per qualsiasi grado funzionale di gravità, i sintomi possono essere di entità variabile. La BPCO si configura come una patologia complessa, multifattoriale, caratterizzata da differenti quadri clinici anche molto variabili nel tempo.

Il termine attuale di fenotipi clinici identifica raggruppamenti di pazienti affetti da BPCO che condividano comuni caratteristiche cliniche, in termini ad esempio di ipersecrezione di muco, di risposta al trattamento o in termini di frequenza e gravità delle riacutizzazioni. I motivi alla base dello sviluppo di diversi fenotipi nei vari pazienti per la stessa esposizione al fumo di sigaretta non sono chiari. Tra i fenotipi finora riconosciuti, anche se non tutti completamente definiti, sono compresi: pazienti con asma e BPCO *overlap*, pazienti frequenti riacutizzatori, pazienti con prevalente componente enfisematosa ai lobi superiori, pazienti con comorbilità (soprattutto metaboliche e cardiovascolari), pazienti con rapido declino della funzione respiratoria (*rapid decliner*), pazienti con fragilità fisica (*physical frailty*) e pazienti con fragilità emotiva (*emotional frailty*). Non si tratta di categorie fisse, per cui esiste la possibilità di sovrapposizione tra fenotipi.

<sup>1</sup> Policlinico di Modena - Università di Modena e Reggio Emilia, [alessia.verduri@unimore.it](mailto:alessia.verduri@unimore.it)

<sup>2</sup> Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) - Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

I **pazienti con associazione di asma e BPCO** possono presentare più spesso riacutizzazioni cliniche, con un incremento complessivo dell'utilizzo delle risorse sanitarie e dei tassi di mortalità, e richiedono trattamento con steroidi inalatori in associazione ai broncodilatatori a lunga durata d'azione. Il **fenotipo frequente riacutizzatore** rappresenta una parte numericamente significativa dei pazienti con BPCO ed è gravato da aumento dei decessi insieme con una scarsa qualità di vita contrassegnata da ridotta attività fisica e sintomi persistenti di ansia e depressione. Alcuni farmaci possono prevenire il rischio di riacutizzazione, tra cui la triplice terapia inalatoria (anticolinergici,  $\beta_2$ -gonisti e steroidi in combinazione), i macrolidi e il roflumilast. Pazienti selezionati, portatori del **fenotipo anatomico dell'enfisema prevalente ai lobi superiori**, migliorano sensibilmente dal punto di vista sintomatologico dopo riduzione chirurgica dei volumi polmonari. I **pazienti con comorbilità** in genere sono pazienti più anziani, in cui la BPCO assume un carattere sistemico. L'impatto che le patologie associate svolgono sul grado di dispnea, sulla scarsa qualità di vita, sul maggior ricorso alle strutture sanitarie e sull'incremento di mortalità, richiede che vengano adeguatamente trattate, soprattutto quando la funzione respiratoria è gravemente compromessa. Il **fenotipo clinico rapid decliner**, a patogenesi ancora indefinita, caratterizza un sottogruppo di pazienti affetti da BPCO con un più rapido declino della funzione respiratoria e con un alto grado di mortalità, che richiedono interventi terapeutici tempestivi e intensivi fino al trapianto polmonare. Il **fenotipo frail nella BPCO** assume molta importanza nel paziente anziano, soprattutto in termini di prognosi. Questi pazienti sono caratterizzati da grave ostruzione

al flusso aereo, sintomi intensi, frequenti riacutizzazioni e si giovano della riabilitazione respiratoria che migliora la loro capacità funzionale. Il **fenotipo emotional**, in particolare, comprende pazienti con frequenti sintomi di ansia e depressione, che si associano ad aumento dei ricoveri e delle ri-ospedalizzazioni, di ricoveri prolungati e di mortalità. Programmi riabilitativi che comprendano terapie cognitive comportamentali possono essere di aiuto in questo gruppo di pazienti con BPCO.

Alla base dei diversi riconosciuti fenotipi clinici possiamo identificare altrettanti differenti endotipi ovvero quadri patologici che siano contraddistinti da specifiche caratteristiche epidemiologiche, cliniche, genetiche, istopatologiche e fisiopatologiche che possano guidare il trattamento di scelta. Pertanto, a uno specifico fenotipo clinico possono corrispondere differenti endotipi con multipli meccanismi biomolecolari. Ciò comporta che un approccio terapeutico personalizzato è diventato prioritario in questa categoria di pazienti.

Nella BPCO sono stati identificati almeno sei endotipi: a) pazienti con deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina; b) pazienti con persistente infiammazione sistemica; c) pazienti eosinofili/Th2 *high*; d) pazienti con colonizzazione batterica; e) pazienti con riacutizzazioni; f) pazienti con comorbilità; g) pazienti con tumore del polmone.

**Deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina.** I pazienti con deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina costituiscono un gruppo con tutte le caratteristiche tipiche di un endotipo, in quanto presentano peculiarità genetiche, epidemiologiche, istopatologiche, fisiologiche, cliniche e terapeutiche (*targeted therapy*).

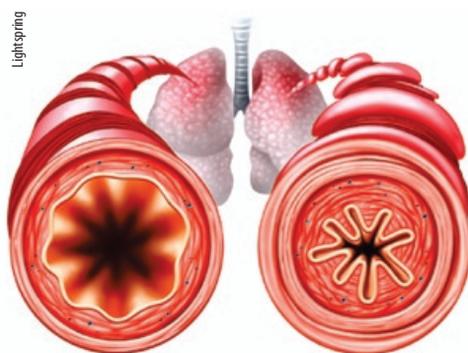
**BPCO con persistente infiammazione sistemica.** Nel caso dell'endotipo con persistente infiammazione sistemica, si ri-

scontra un innalzamento del numero dei leucociti, della proteina C reattiva (PCR), dell'interleuchina 6 e del fibrinogeno, tuttavia non si dispone di un biomarcatore selettivo che possa orientare in modo mirato l'approccio terapeutico.

**BPCO eosinofilo/Th2 high.** L'endotipo eosinofilo/Th2 *high* ha come caratteristica la presenza anche in fase stabile di un numero elevato di eosinofili nell'espettorato, della presenza di eosinofilia periferica e di buona risposta al trattamento con corticosteroidi. Un'eosinofilia periferica superiore al 2% può essere considerata un valido surrogato di eosinofilia nell'espettorato ed è riscontrabile nel 37% dei soggetti BPCO reclutati nello studio longitudinale e osservazionale ECLIPSE. In questo raggruppamento potrebbe essere anche utile il trattamento con terapie biologiche mirate sul profilo Th2 come l'impiego del benralizumab, anti-recettore per IL-5. In un *trial* randomizzato su benralizumab in pazienti con BPCO, è stata riscontrata risposta favorevole al trattamento in soggetti con eosinofilia periferica uguale o superiore a 200 o 300 cellule/microlitro.

#### **BPCO con colonizzazione batterica.**

In questo endotipo di soggetti con BPCO è possibile identificare in fase stabile il riscontro di colonizzazione batterica in grado di amplificare i meccanismi biologici che aumentano il danno della BPCO. Questi soggetti, se correttamente identificati, potrebbero avvantaggiarsi di un trattamento con azitromicina, che risulterebbe essere efficace non solo per le proprietà microbicide ma anche per le attività antinfiammatorie. La presenza di colonizzazione batterica, oltre che essere accertata da indagini microbiologiche di tipo molecolare su campioni direttamente prelevati dalle vie aeree, potrebbe essere suggerita, come



valido surrogato, dalla riduzione nel plasma dei livelli di sTNFrII.

**BPCO con frequenti riacutizzazioni.** Per quanto concerne l'endotipo con frequenti riacutizzazioni, occorre precisare che le riacutizzazioni possono avere differenti eventi eziologici. Sono stati descritti quattro sottotipi di riacutizzazioni definiti da specifici profili di biomarcatori: a) ad eziologia batterica con elevati livelli di IL-1 $\beta$  nell'espettorato (superiori a 130 pg/ml) e di PCR (superiori a 10 mg/L); b) a eziologia virale con elevati livelli sierici di CXCL-10 (IP-10); c) con incremento degli eosinofili; d) pauci-infiammatorie. Il maggior numero di riacutizzazioni nei pazienti affetti da BPCO è certamente dovuto a eventi infettivi (batterici e virali, talora combinati) motivati dal deficit delle risposte immunitarie innate. A tal proposito è noto che il fumo di sigaretta aumenta il rischio infettivo in questi pazienti attraverso molteplici meccanismi, ad esempio riducendo la capacità fagocitaria dei macrofagi e/o la produzione di antibiotici naturali come le defensine.

#### **BPCO con tumore del polmone.**

Un'ampia casistica di pazienti con tumore al polmone è affetta da BPCO, in quanto entrambi i quadri patologici condividono come principale fattore di rischio il fumo

di sigaretta. Appare sempre più evidente che i pazienti con BPCO a prevalente componente enfisematosa sono più a rischio di sviluppare tumore polmonare. La relazione tra BPCO e cancro è motivata dal fatto che alcuni aspetti dell'infiammazione cronica tipica della BPCO creano squilibri nei sistemi di controllo della crescita cellulare degli elementi epiteliali di rivestimento, come pure disordini funzionali del sistema immunitario che possono favorire lo sviluppo neoplastico.

### Prospettive future

Un approccio multidimensionale che preveda la valutazione globale di marcatori bio-umoralì in aggiunta alla classica valutazione clinica è oggi accreditato dalla più recente letteratura come cardine della Medicina di Precisione. Questo consentirebbe una fenotipizzazione più completa del paziente affetto da BPCO, con una conseguente più accurata identificazione del soggetto *responder* con minimo impatto in termini di effetti collaterali. La Medicina di Precisione, quindi, si pone come una strategia che stratifica i pazienti in sottocategorie sulla base delle caratteristiche cliniche, funzionali e biomolecolari (approccio combinato per fenotipi ed endotipi) per il monitoraggio dell'andamento del quadro patologico in fase stabile e nel corso di riacutizzazione, per migliorare i successi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali di trattamenti inefficaci. Tuttavia, attualmente, la possibilità di una valutazione multidimensionale (bio-umorale, clinica e fisiopatologica) contestuale non è inclusa nella gestione routinaria del paziente con BPCO per una serie di motivi, tra cui la necessità di personale e attrezzature specializzate, i costi elevati e i tempi lunghi. Il futuro prossimo offre un'op-

portunità per andare nella direzione di un approccio multidimensionale grazie alla messa a punto di innovativi sistemi elettrochimici anche nanostrutturati, di semplice utilizzo ed economici, in grado di misurare mediatori solubili in differenti campioni biologici. Ciò creerebbe anche le premesse per un monitoraggio in remoto a domicilio del paziente di specifici biomarcatori con trasmissione dei dati attraverso sistemi di Telemedicina per intercettare rapidamente un'evoluzione peggiorativa nella storia clinica del paziente e per fornire un rapido e tempestivo intervento correttivo.

### Bibliografia di riferimento

- ALBERT RK, CONNETT J, BAILEY WC, ET AL. COPD Clinical Research Network. *Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD*. N Engl J Med 2011; 365: 689-98.
- Global initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/> edition.
- HAN MK, AGUSTI A, CALVERLEY PM, ET AL. *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 598-604.
- HURST JR, VESTBO J, ANZUETO A, ET AL. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.
- SINGH D, ROCHE N, HALPIN D, ET AL. *Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 541-9.

# La ventilazione meccanica non invasiva nel paziente obeso con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica

Antonello Nicolini<sup>1</sup>  
Gianluca Ferraioli<sup>2</sup>  
Bruna Grecchi<sup>3</sup>

## Introduzione

In unità di terapia intensiva, la proporzione di pazienti obesi tra i ricoverati può raggiungere anche il 20%. I pazienti obesi, e in particolare quelli estremamente obesi, hanno un elevatissimo tasso di morbilità e mortalità dovuto alla difficoltà di gestione degli stessi (posizionamento, trasporto, cura della pelle, accessi intravascolari, difficoltà alla intubazione e settaggio del ventilatore e svezzamento)<sup>1</sup>.

Per tale motivo i pazienti obesi che possono trarre beneficio dalla ventilazione non invasiva (NIV) devono essere individuati assai precocemente; in caso contrario, si può avere un aumento della morbilità e mortalità<sup>2</sup>. Prima di iniziare

una NIV è fondamentale identificare i migliori candidati. Il modo più adeguato per farlo è cercare i fattori predittori di un eventuale fallimento<sup>2</sup>. Il rischio di fallimento della NIV può indicare l'intensità di monitoraggio necessario<sup>2,3</sup>, inoltre, conoscere i fattori che ne influenzano la probabilità di successo, può aiutare a decidere anche la durata di un suo *trial*, come è stato diffusamente dimostrato in letteratura<sup>3</sup>. Tra i vari metodi in uso vi sono semplici valutazioni quali lo stato di agitazione o di torpore del paziente, la conservata capacità della tosse e la frequenza respiratoria. Altri metodi richiedono semplici test di laboratorio, come ad esempio determinazione dei gas ematici arteriosi. Altri ancora richiedono una valutazione più complessa di vari parametri come accade nel punteggio APACHE II o SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*). Ma quando è richiesta una decisione, basata su semplici osservazioni ottenute al letto

<sup>1</sup> UO Pneumologia, Ospedale di Sestri Levante (GE), [antonellonicolini@gmail.com](mailto:antonellonicolini@gmail.com)

<sup>2</sup> SC Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Ospedale di Lavagna (GE)

<sup>3</sup> SC Medicina Fisica e Riabilitativa, Ospedale di Sestri Levante (GE)

del paziente, il valore del pH rimane il parametro più valido<sup>2,3</sup>. Il precoce riconoscimento del fallimento della NIV è una parte importante, ma spesso trascurata, della gestione clinica del paziente con insufficienza respiratoria acuta (IRA)<sup>3</sup>. Un paziente con più fattori di rischio per l'insuccesso della NIV dovrebbe essere sempre ricoverato in ambiente ospedaliero con possibilità di un monitoraggio continuo dei parametri vitali e respiratori come, ad esempio, un'unità di terapia intensiva o sub-intensiva<sup>2,3</sup>.

Tre momenti critici identificano il fallimento della NIV: fallimento immediato (entro pochi minuti fino a 1 ora), fallimento precoce (da 1 a 48 ore) e fallimento tardivo (dopo 48 ore)<sup>2</sup>.

#### **Fallimento NIV immediato**

Il fallimento immediato della NIV si riferisce a un evento che si verifica entro sessanta minuti<sup>2</sup>. Solitamente, il predittore di tale fallimento è l'incapacità di rimuovere spontaneamente le secrezioni dalle vie aeree, cosa che avviene più comunemente in pazienti con coscienza alterata e riflesso della tosse depresso. La scarsa tolleranza alla maschera da parte del paziente ha dimostrato essere un elemento critico per il successo della NIV specialmente nei primi minuti, durante i quali il paziente si adatta a questa nuova "modalità" di respirazione<sup>2</sup>.

#### **Fallimento iniziale della NIV**

Quasi il 65% dei fallimenti si verifica entro 1-48 ore, e, per questo motivo, tale intervallo di tempo ha ricevuto la maggiore attenzione nelle valutazioni del fallimento della NIV. Sono diversi gli studi che hanno cercato di valutarne i principali fattori.

Confalonieri e colleghi, ad esempio, hanno trovato che i soggetti con maggiore probabilità di fallimento presentavano un grado di acidosi respiratoria più severo, un livello di coscienza inferiore, un livello di ipossiemia più marcato e un'età più avanzata<sup>2,3</sup>.

È stato inoltre osservato che soggetti con pH < 7,25, punteggio APACHE II > 29, e punteggio coma di Glasgow < 11 avevano tassi di fallimento variabili dal 64% all'82%. Inoltre, pazienti con eccessive secrezioni respiratorie o senza miglioramento dei valori emogasanalitici dopo 60 minuti di NIV, rientravano anch'essi nel numero dei pazienti ad alto rischio<sup>3</sup>.

#### **Fallimento tardivo della NIV**

Il fallimento tardivo (dopo 48 ore) è un evento che si verifica dopo una iniziale risposta al trattamento con NIV. Questo accade più facilmente in soggetti che presentano limitazioni nelle attività della vita quotidiana, un alto numero di comorbilità o per i quali la causa sottostante dell'IRA sia una polmonite<sup>2</sup>.

#### **La sindrome da obesità-ipoventilazione e l'insufficienza respiratoria acuta nel paziente obeso**

La sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS) è definita come una combinazione di obesità (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), ipercapnia diurna, PaCO<sub>2</sub> < 45 mmHg e disturbo respiratorio sonno correlato<sup>1,2,4</sup>. OHS è una malattia cronica associata ad alterazioni respiratorie e cardio-metaboliche che portano a una diminuzione nelle attività della vita quotidiana e nel coinvolgimento sociale, nonché a un rischio più elevato di ricovero ospedaliero e di morte. A oltre il 30% di questi pazienti viene diagnosticata tale sindrome in occasione di ospedalizzazione.

REFERENZA	ANNO	PAZIENTI OBESI (N°)	MODALITÀ VENTILATORIA	FALLIMENTO NIV%	FATTORI PREDITTIVI DI FALLIMENTO NIV	MORTALITÀ %	CAMPIONE ESAMINATO
Lemyze	2014	76	Bi-PAP ST	60,5%	Polmonite, bassi valori PaCO <sub>2</sub> e HCO <sub>3</sub>	30%	Obesi
Carrillo	2012	173	Bi-PAP	6,0%	Non valutati	6%	BPCO vs Obesi
Gursel	2011	44	Bi-PAP ST con AVAPS, PSV, PCV	2,0%	Non valutati	5%	Obesi vs Non-Obesi
Duarte	2007	33	CPAP, Bi-PAP	36,6%	BMI	41,6%	Obesi
Bry	2017	40	Bi-PAP ST	10,0%	Non valutati	0%	Obesi

**Tabella 1.** Studi che hanno valutato i risultati della NIV nel paziente obeso con insufficienza respiratoria acuta. CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; Bi-PAP: *Bi-level Positive Airway Pressure*; AVAPS: *Average Volume-Assured Pressure Support*; PSV: *Pressure Support Ventilation*; PCV: *Pressure Control Ventilation*.

zione per IRA<sup>4,5</sup>. I pazienti con OHS generalmente rispondono bene alla NIV<sup>2,4,5</sup>. La fisiopatologia della OHS è il risultato di interazioni complesse tra vari disturbi respiratori del sonno (apnea ostruttiva del sonno, ipoventilazione durante sonno REM), aumento del lavoro respiratorio dovuto a una diminuzione della *compliance* toraco-addominale e a un alterato *drive* respiratorio<sup>4</sup>. Questi meccanismi possono essere tutti corretti con successo dalla NIV. I pazienti con OHS dovrebbero essere trattati in reparti specialistici con risultati anche migliori rispetto ad altre malattie quali la BPCO<sup>4</sup>. La NIV riduce il carico respiratorio, aumenta il volume minuto e garantisce la ventilazione durante eventi centrali apnoici<sup>4</sup>. Purtroppo pochi lavori hanno studiato il successo o il fallimento della NIV in pazienti con OHS: tali lavori sono riassunti nella Tabella 1. Diverse osservazioni ne sono emerse:

- nei pazienti OHS la NIV raramente ha fallito nella risoluzione dell'ARF;

- pazienti obesi che hanno manifestato un fallimento precoce della NIV solitamente hanno un alto punteggio di gravità, un basso livello di HCO<sub>3</sub> al momento del ricovero e una ARF ipossiémica causata da polmonite associata a una più consueta forma ipossiémico-iper-capnica (IRA mista);
- tra i fattori associati a una risposta positiva alla NIV vanno inclusi: PaCO<sub>2</sub> elevato al momento del ricovero e una forma di insufficienza respiratoria di tipo II idiopatica (ipossiémico-iper-capnica);
- oltre la metà dei pazienti OHS con IRA scompensata ha mostrato una ritardata ma positiva risposta alla NIV. Risulta altrettanto evidente che nei pazienti OHS con IRA, sia pH che PaCO<sub>2</sub> potrebbero non essere buoni predittori della risposta alla NIV, specialmente nelle prime ore di trattamento<sup>1,2,4,5</sup>. Non ci sono evidenze su quale sia la modalità ventilatoria che porti a risul-

tati migliori nel trattamento della IRA scompensata<sup>1,2,4,5</sup>. Sono state usate numerose modalità: pressione continua positiva delle vie aeree (CPAP), pressione positiva delle vie aeree a due livelli (BiPAP), ventilazione a pressione di supporto (PSV), ventilazione a controllo di pressione (PCV), BiPAP-spontanea-temporizzata (ST) con AVAPS (volume medio assicurato in pressione di supporto)<sup>1,4</sup>.

L'impostazione del ventilatore è molto importante perché il ritardo nella riduzione di PaCO<sub>2</sub> potrebbe essere dovuto a:

- 1) **Livello inadeguato di pressione inspiratoria (IPAP) o espiratoria (EPAP).** Nei pazienti obesi IPAP dovrebbe variare da 12 a 30 H<sub>2</sub>O o essere superiore e EPAP dovrebbe variare da 5 a 12 cm di H<sub>2</sub>O.
- 2) **Durata inadeguata della NIV.** I pazienti obesi, come precedentemente spiegato, richiedono un tempo di trattamento con NIV più lungo rispetto ai pazienti non obesi, per ridurre la CO<sub>2</sub> a valori inferiori a 50 mmHg. Tale trattamento va continuato specialmente durante le ore notturne, in quanto le apnee o la ipoventilazione peggiorano durante le ore di sonno<sup>5</sup>.

Questi risultati suggeriscono che le impostazioni della NIV devono essere titolate in modo più aggressivo e più duraturo rispetto ad altre sindromi per l'eventualità di fallimenti tardivi<sup>2,4,5</sup>.

La migliore strategia è trattare ogni paziente come unico usando la flessibilità e la vigilanza.

## MESSAGGI CHIAVE

- 1 La sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) è una malattia cronica associata a compromissione respiratoria e cardio-metabolica e che porta a una diminuzione delle attività della vita quotidiana e del coinvolgimento sociale nonché a un rischio più elevato di ospedalizzazione e morte.
- 2 A circa il 30% dei pazienti tale sindrome viene diagnosticata in ospedale durante un episodio di insufficienza respiratoria acuta (IRA).
- 3 In pazienti OHS il trattamento con NIV raramente fallisce nel far regredire un episodio di IRA ipossiemo-iperapnica.
- 4 Oltre la metà di pazienti con OHS scompensata e con IRA ipercapnica, ha mostrato una risposta ritardata ma positiva alla NIV.
- 5 Nessuna modalità ventilatoria ha dimostrato risultati migliori rispetto alle altre.

## Bibliografia

- 1) PÉPIN JL, TIMSIT JF, RENAUD TAMISIER R, ET AL. *Prevention and care of respiratory failure in obese patients.* Lancet Respir Med 2016; 4: 407-18.
- 2) NICOLINI A, LEMYZE M, ESQUINAS A, ET AL. *Predictors of noninvasive ventilation failure in critically ill obese patients: a brief narrative review.* Adv Respir Med 2017; 85: 264-70.
- 3) CONFALONIERI M, GARUTI G, CATTARUZZA S, ET AL. *A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation.* Eur Respir J 2005; 25: 348-55.
- 4) SEQUEIRA TCA, BAHAMMAM A, ESQUINAS AM. *Noninvasive ventilation in the critically ill patient with obesity hypoventilation syndrome: a review.* J Intensive Care Med 2016; 32: 421-8.
- 5) LEMYZE M, TAUFOR P, DUHAMEL A, ET AL. *Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure.* PLoS One 2014; 9: e97563.

# Prove di funzionalità respiratoria nel bambino: spirometria e non solo

Enrico Lombardi<sup>1</sup>

La valutazione oggettiva della funzionalità respiratoria rappresenta uno dei punti fermi delle linee guida per la diagnosi e gestione dell'asma<sup>1</sup> e l'*American Academy of Allergy Asthma Immunology* (AAAAI) nell'ambito dell'iniziativa *Choosing Wisely* raccomanda di non diagnosticare o gestire l'asma senza la spirometria<sup>2</sup>. I clinici spesso si affidano ai sintomi del paziente per diagnosticare e trattare l'asma, ma il quadro clinico è spesso confuso e può originare da altre cause<sup>1,2</sup>. Inoltre, sebbene la misurazione della funzionalità polmonare non presenti una forte correlazione con i sintomi o altri indici di controllo dell'asma sia nei bambini che negli adulti<sup>1</sup>, l'anamnesi e l'esame obiettivo senza una valutazione oggettiva della funzionalità respiratoria possono sottostimare o soprattutto sovrastimare il controllo dell'asma<sup>1,2</sup>. Oltre agli aumentati costi del trattamento, le possibili conseguenze comprendono un ritardo della corretta diagnosi e quindi dell'adeguato

trattamento<sup>2</sup>. Le linee guida per l'esecuzione e l'interpretazione delle principali prove di funzionalità respiratoria nei bambini a partire dai 6 anni e negli adulti sono già state aggiornate da una *task force* congiunta della *European Respiratory Society* (ERS) e dell'*American Thoracic Society* (ATS)<sup>3</sup>.

La **spirometria** è il *test* più utilizzato per la misurazione della funzionalità respiratoria. Tuttavia, la spirometria è basata sull'esecuzione di manovre forzate che risultano poco fattibili in bambini al di sotto dei 6 anni, che riescono a soffiare "forte" o "a lungo", ma solitamente sono incapaci di soffiare "forte" e "a lungo". Questo ha per molto tempo impedito la misurazione della funzionalità respiratoria nei primi 6 anni di vita, periodo nel quale è in realtà importante avere informazioni sullo sviluppo e la crescita dell'apparato respiratorio.

Per i primi due anni di vita sono state sviluppate tecniche specifiche (come la *Raised Volume Rapid Thoracoabdominal Compression*) che, tuttavia, sono scarsamente utilizzate nella pratica clinica, perché richiedono spesso la sedazione del

<sup>1</sup> Struttura Operativa Semplice Autonoma (SOSA) Broncopneumologia, AOU "Meyer" Ospedale Pediatrico, Firenze, [enrico.lombardi@meyer.it](mailto:enrico.lombardi@meyer.it)

bambino; possono essere eseguite soltanto in laboratori specializzati e la loro esecuzione richiede spesso molto tempo. Per i bambini in età prescolare (dai 2 ai 6 anni circa, cioè i bambini in età da scuola materna), che rappresentano una delle maggiori sfide nell'ambito della valutazione della funzionalità respiratoria, negli ultimi 2-3 decenni sono entrate nella pratica clinica alcune tecniche che richiedono la respirazione a volume corrente e di conseguenza soltanto una "collaborazione passiva" da parte del bambino. Queste tecniche hanno anche il vantaggio di fornire informazioni aggiuntive rispetto alla spirometria. Un'altra strategia è consistita nel modificare i criteri di accettabilità della spirometria e renderla quindi più fattibile in età prescolare<sup>4</sup>. Gli aspetti tecnici<sup>4</sup> e clinici<sup>5</sup> delle prove di funzionalità respiratoria in età prescolare sono stati descritti dall'ATS/ERS *Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing*.

La **Tecnica dell'Interruzione** misura la resistenza respiratoria durante il respi-

ro a volume corrente ed è una delle prime tecniche che sono state impiegate in età prescolare. Il principio di questa tecnica è fondato su un'occlusione rapida delle vie aeree, durante la quale la pressione alla bocca si mette in equilibrio con la pressione alveolare; dividendo la pressione misurata alla bocca per il flusso misurato subito prima dell'interruzione (o subito dopo nella variante *opening*) si ottiene la resistenza respiratoria con tecnica dell'interruzione (Rint)<sup>4</sup>. Durante la misurazione il bambino deve tenere un tappanaso, sigillare il boccaglio con le labbra e respirare tranquillamente; le guance devono essere sostenute da un operatore per evitare che si distendano durante l'occlusione, con conseguente sottostima della pressione alla bocca (Figura 1). La fattibilità di questa tecnica è del 80-98% in età prescolare, esistono valori di riferimento italiani e sono anche stati pubblicati dei valori di riferimento internazionali<sup>5</sup>. Sono state riportate diverse applicazioni cliniche per questa tecnica, che si è dimostrata parti-



**Figura 1.** Esecuzione della Tecnica dell'Interruzione in un bambino di 3 anni.

colarmente sensibile nell'individuare una variazione del calibro delle vie aeree con il test della broncodilatazione<sup>5</sup>.

Anche la **Tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT)** viene eseguita a volume corrente e richiede solo una collaborazione passiva. Si basa sull'applicazione alla bocca di piccole oscillazioni pressorie a frequenze fra 4 e 48 Hz; l'impedenza del sistema respiratorio, che comprende resistenza e reattanza, viene calcolata misurando le variazioni di pressione e flusso alla bocca<sup>3</sup>. L'informazione aggiuntiva fornita da questa tecnica è data dalla misurazione della reattanza, che a basse frequenze può essere interpretata come la *compliance* (o distensibilità) del sistema respiratorio. Anche la FOT ha una fattibilità  $\geq 80\%$  in età prescolare ed esistono valori di riferimento italiani e internazionali per questa tecnica<sup>5</sup>. La FOT ha una buona sensibilità nell'individuare variazioni del calibro delle vie aeree dopo broncodilatazione ed esistono diversi lavori che dimostrano una maggior sensibilità della resistenza e della reattanza rispetto alla spirometria nell'individuare quadri patologici o risposte ai farmaci<sup>5</sup>.

La tecnica del **Multiple Breath Washout (MBW)** è utilizzata per valutare la disomogeneità della ventilazione misurando l'eliminazione di un gas inerte dai polmoni. Il test viene eseguito a volume corrente ed è solitamente basato sul *washout* dell'azoto utilizzando ossigeno 100%. Il *washout* viene continuato fino al raggiungimento di una concentrazione di azoto pari a 1/40 della concentrazione iniziale<sup>4</sup>. Il *Lung Clearance Index* (LCI) è l'indice di MBW più utilizzato nella pratica clinica ed è calcolato come il numero di volumi polmonari necessari a raggiungere la fine del *washout*. Un valore alto di LCI indica un'alta disomogeneità della ventilazione e quindi una

maggior gravità della malattia<sup>4</sup>. Il MBW ha una buona fattibilità anche in età prescolare (anche se il test richiede tempo per una corretta esecuzione), ma non sono stati ancora pubblicati valori di riferimento per il *washout* dell'azoto<sup>5</sup>. È importante sottolineare che il LCI si è dimostrato molto più sensibile della spirometria nell'individuare un danno polmonare precoce in bambini con fibrosi cistica e il test è quindi particolarmente utilizzato in soggetti con questa malattia.

In conclusione, la misurazione della funzionalità polmonare fornisce informazioni utili per la diagnosi e la gestione delle patologie polmonari. Oltre alla spirometria, esistono attualmente altre tecniche, potenzialmente più sensibili della spirometria stessa, che permettono una valutazione della funzionalità polmonare anche quando la spirometria non è fattibile.

## Bibliografia

- 1) Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2018, [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- 2) American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Ten things physicians and patients should question*, 2012 (1-5), 2014 (6-10), [www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-allergy-asthma-immunology](http://www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-allergy-asthma-immunology)
- 3) MILLER MR, HANKINSON J, BRUSASCO V, ET AL.; ATS/ERS Task Force. *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J 2005; 26: 319-38
- 4) BEYDON N, DAVIS SD, LOMBARDI E, ET AL.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-45.
- 5) ROSENFELD M, ALLEN J, ARETS BH, AURORA P, ET AL.; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Working Group on Infant and Preschool Lung Function Testing. *An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age*. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: S1-11.

# Allenamento allo sforzo nei pazienti BPCO con insufficienza respiratoria

Manuela Saleri<sup>1</sup>  
Mara Paneroni<sup>1</sup>

I soggetti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) presentano frequentemente riduzione della tolleranza all'esercizio causata da dispnea da sforzo e riduzione della massa e della forza muscolare che a sua volta determina una riduzione della possibilità di svolgere le normali attività della vita quotidiana in tempi e modi normali, impattando sulla qualità della vita<sup>1</sup>.

La Riabilitazione Respiratoria (RR) è un programma sanitario multidisciplinare indirizzato a pazienti con patologia respiratoria cronica che dovrebbe includere supporto educazionale ai corretti stili di vita e gestione della malattia, esercizio fisico strutturato, consulenza nutrizionale e psicologica, valutazione della funzione polmonare e degli scambi gassosi, valutazione della capacità di esercizio, valutazione del grado di dispnea e fatica muscolare e della qualità della vita<sup>1</sup>.

L'esercizio fisico è una componente essenziale della RR. L'American Thoracic Society (ATS) e la European Respiratory Society (ERS) sottolineano l'importanza di includere l'esercizio fisico nei programmi di RR in quanto dimostrato in grado di migliorare la capacità di esercizio, la dispnea e la qualità di vita correlata alla salute (HRQL) in paziente con BPCO ri-

spetto a programmi in cui lo stesso non viene inserito<sup>1</sup>. L'allenamento all'*endurance* (esercizio svolto a carichi moderati-intensi sfruttando prevalentemente la componente aerobica) è un elemento necessario in tutti i programmi di allenamento. Esso può essere condotto con l'impiego di cicloergometri, *treadmill*, ergometri a braccia e può essere realizzato in modo continuo o intervallare (*interval training*). Abbinato all'allenamento all'*endurance*, un allenamento specifico volto al rinforzo muscolare viene raccomandato al fine di contrastare il danno muscolare diretto<sup>1</sup>. La risposta all'allenamento nei pazienti BPCO risulta tuttavia variabile in quanto la limitazione all'esercizio fisico è data da problematiche fisiopatologiche variabili all'interno del complesso sistema "cuore-polmone-muscolo": un recente studio condotto da Spruit e colleghi<sup>2</sup> ha suddiviso i pazienti BPCO in "pazienti con buona risposta" o "pazienti che non rispondono al trattamento", verificando che la risposta è indipendentemente dal danno funzionale respiratorio. Per tale ragione le linee di ricerca attuali stanno cercando di verificare quali elementi impattano sulla risposta definendo "fenotipi" di pazienti al fine di una vera "personalizzazione" del trattamento, che includa anche la prescrizione dell'esercizio fisico diversificata e personalizzata.

L'insufficienza respiratoria può essere definita come l'incapacità del sistema respirato-

<sup>1</sup> Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia  
mara.paneroni@icsmaugeri.it



**Figura 1.** Paziente con BPCO e IRC che esegue la seduta di allenamento con l'ausilio di ossigenoterapia e ventilazione meccanica non invasiva.

rio di garantire uno scambio gassoso normale e un'ossigenazione soddisfacente dei tessuti e delle cellule dell'organismo. Quando l'alterazione si manifesta rapidamente si parla di insufficienza respiratoria acuta, se al contrario l'evoluzione è lenta si parla di Insufficienza Respiratoria Cronica (IRC). Nella forma globale, essa si caratterizza per una riduzione della pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso ( $\text{PaO}_2$ ) al di sotto di 60 mmHg e da un innalzamento della pressione parziale di anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ) al di sopra di 45 mmHg. L'insufficienza respiratoria nel paziente BPCO evolve iniziando a manifestarsi durante i periodi di riacutizzazione o come un'ipossiemia periodica, peculiarmente durante lo sforzo e il sonno, per poi evolvere divenendo presente anche a riposo e, solo in ultima fase, evidenziando anche la presenza di ipercapnia<sup>3</sup>.

Mentre è ben consolidata l'efficacia della RR nella BPCO di grado lieve-moderato, l'effetto di questo intervento in pazienti con BPCO di grado severo, in particolare in quelli che abbiano già sviluppato IRC, è poco nota. In tali pazienti è necessario sottolineare come sia importante un continuo e attento moni-

toraggio dell'andamento della saturazione ossiemoglobinica durante la seduta di allenamento per poter correggere un'eventuale desaturazione durante lo sforzo.

In una meta-analisi recente Paneroni e coll.<sup>4</sup> hanno analizzato tutti gli studi che interessavano pazienti con severa BPCO, prevalentemente con IRC. La Tabella 1 descrive gli studi inclusi nella meta-analisi con il programma riabilitativo proposto in ciascun protocollo di studio. In particolare possiamo notare che, in modo conforme alle linee guida, la tipologia di allenamento maggiormente proposto fu quello aerobico a moderata-elevata intensità, supervisionato da personale qualificato, principalmente in modalità continua in cyclette o con cammino. Il *setting* riguardava sia il domicilio che l'ambulatorio. La durata totale dei programmi variava dalle 4 alle 52 settimane. Lo studio concludeva che l'allenamento allo sforzo nei pazienti BPCO severi, anche IRC, risultava efficace migliorando la capacità funzionale e la HRQL.

Sottolineiamo inoltre che, per pazienti BPCO severi che abbiano già sviluppato IRC, esistono strategie e supporti esterni che sono

REFERENZE ARTICOLI	INTERVENTO RIABILITATIVO	PROGRAMMA DI ESERCIZIO FISICO
<b>ENGSTRÖM CP, SCAND J</b> Rehabil Med 1999; 31: 207-13	Esercizi respiratori e allenamento cyclette, programma domiciliare di allenamento forza e mobilità, educazionale con terapeuta occupazionale, dietista e infermiera	Cyclette, IT (periodi 2 min) al 42-85% del massimo carico al test incrementale, regolato in base ai sintomi, 30 minuti, 1 seduta/die, 2 gg/settimana
<b>SINGH V, INDIAN J</b> Chest Dis Allied Sci 2003; 45: 13-7	Esercizi respiratori, disostruzione, educazione, tecniche di risparmio energetico, cammino a casa	Cammino a velocità submassimale, 30 minuti, 2 sedute/die, 3 gg/settimana
<b>REGIANE RESQUETI V</b> Arch Bronconeumol 2007; 43: 599-604	Educazione terapeutica, fisioterapia respiratoria, allenamento muscolare e in cyclette	Cyclette, IT (periodi di 5 min esercizio e 2 min riposo), con carico 30W, 5-15 min, 5 gg/settimana
<b>PAZ-DÍAZ H, MONTES DE OCA M</b> Am J Phys Med Rehabil 2007; 86: 30-6	Educazione alla patologia, esercizi respiratori, di flessibilità, aerobici per AASS e AAI	Esercizio aerobico a 80% VO <sub>2</sub> max: 10 min <i>treadmill</i> + 10 min cyclette + 20 min rinforzo AASS; 40 minuti, 3 gg/settimana
<b>BORGHI-SILVA A</b> Respir Med 2009; 103: 1503-10	Allenamento aerobico in <i>treadmill</i> e <i>stretching</i>	<i>Treadmill</i> al 70% della max velocità raggiunta al test incrementale; 30 minuti, 3gg/settimana
<b>FERNANDEZ AM</b> J Cardiopulm Rehabil Prev 2009; 29: 325-31	Educazione respiratoria, IMT, rinforzo AASS e AAI, esercizio aerobico	Cammino al 90% della max velocità raggiunta al 6 MWT; 30 min, 5 gg/settimana
<b>THEANDER K</b> Clin Rehabil 2009; 23: 125-36	Allenamento aerobico (cyclette, cammino) e di forza, educazione nutrizionale, occupazionale, intervento educazionale	Cyclette; 15 minuti (+cammino libero a casa), 2 gg/settimana
<b>GHANEM M</b> Ann Thorac Med 2010; 5: 18-25	Esercizi respiratori, allenamento aerobico e di forza	Cammino e cyclette, 5 gg/settimana
<b>PLEGUEZUELOS E</b> Respir Med 2013; 107: 1948-56	Cyclette, allenamento forza e di rilassamento, circuito urbano di cammino	Cyclette a 50w e aumento in base ai sintomi (più cammino urbano); 25 min, 3 gg/settimana
<b>DE SOUSA PINTO JM</b> J Cardiopulm Rehabil Prev 2014; 34: 355-9	Esercizi respiratori e <i>stretching</i> , allenamento, <i>endurance</i> e di forza almeno	Esercizio aerobico (cammino, scale, cyclette e <i>treadmill</i> ); 5-30 min, 2 gg/settimana

**Tabella 1.** Intervento riabilitativo proposto per pazienti con BPCO severa e IRC (Mod. da Paneroni et al.<sup>4</sup>). IT = *interval training*, AASS = arti superiori, AAI = arti inferiori, IMT = allenamento muscoli inspiratori, min = minuti, gg = giorni.

stati proposti per migliorare la tolleranza alle sedute di allenamento favorendo la possibilità di applicare carichi più elevati al fine di migliorare l'outcome finale. Tra queste è importante ricordare l'uso dell'ossigenoterapia stessa (modulata al fine di garantire una saturazione adeguata), la ventilazione meccanica non invasiva, l'elettrostimolazione muscolare, l'uso di broncodilatatori e/o anabolizzanti o l'uso dell'ossigenazione ad alti flussi<sup>5,6</sup>. La Figura 1 mostra un paziente con BPCO e IRC che si avvale dell'associazione ossigenoterapia e ventilazione meccanica non invasiva per meglio tollerare la seduta di allenamento.

In conclusione, a oggi sono ancora pochi gli studi inerenti la fattibilità e l'efficacia dell'allenamento allo sforzo in pazienti BPCO severi che abbiano già sviluppato IRC. Tuttavia, le evidenze disponibili suggeriscono come i pazienti con IRC possano trarre benefici similari rispetto a soggetti con

compromissione respiratoria meno severa dall'esecuzione di programmi strutturati di esercizio fisico e che la presenza di IRC non debba essere considerata elemento di esclusione a programmi di RR.

## Bibliografia

- 1) 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.
- 2) SPRUIT MA, AUGUSTIN IM, VANFLETEREN LE, ET AL. *Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling*. Eur Respir J 2015; 46: 1625-35.
- 3) KENT BD, MITCHELL PD, McNICOLAS WT. *Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 199-208.
- 4) PANERONI M, SIMONELLI C, VITACCA M, AMBROSINO N. *Aerobic exercise training in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. Am J Phys Med Rehabil 2017; 96: 541-8.
- 5) AMBROSINO N, STRAMBI S. *New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2004; 24: 313-22.
- 6) CHATILA W, NUGENT T, VANCE G, ET AL. *The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease*. Chest 2004; 126: 1108-15.

20-23 OTTOBRE

# AAIITO ROMA 2018

Congresso dell'Allergologia:  
tra Scienza e Società




Dal 20 al 23 ottobre p.v. si svolgerà a Roma il **Congresso Nazionale dell'Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO)**. Il meeting sarà un'occasione importante per uno scambio di idee tra ricercatori e clinici e per una messa a punto delle principali problematiche allergo-immunologiche quali l'allergia alimentare, le allergie respiratorie, l'immunoterapia specifica, l'asma bronchiale, l'allergia a farmaci, al veleno di imenotteri e allergie cutanee, patologie che colpiscono circa un quarto della popolazione generale nei paesi occidentali. È prevista la partecipazione di diversi esperti di rilevanza internazionale e due importanti sessioni di aggiornamento

sulle immunodeficienze congenite e acquisite e sul ruolo del microbioma nelle patologie respiratorie e della cute. Al congresso faranno da corollario diversi corsi monotematici per la formazione continua in medicina che rappresenteranno una occasione di apprendimento e aggiornamento per specializzandi, e specialisti giovani e meno giovani. L'incontro rappresenterà anche una importante opportunità per la presentazione "in diretta" del progetto **"Allergicamente"**, recentemente lanciato su scala nazionale a mezzo stampa dall'AAIITO, al mondo della politica e delle istituzioni.

[www.aaito.it](http://www.aaito.it)

# L'Infermiere in TelePneumologia

**Sonia Ghizzi<sup>1</sup>**

«Pronto Gianpiero?»

«Ciao Simona.»

«Come stai?»

«Ma sì, abbastanza bene. Se non mi hai sentito prima è perché dopo la tua chiamata sono stato meglio.»

È la nostra telefonata programmata, quella che facciamo ogni settimana al paziente in TelePneumologia.

Gianpiero è un paziente BPCO da molti anni seguito nel nostro Istituto. Ha 74 anni ed è in ossigenoterapia da 5 anni. Ma gli ultimi tre anni sono stati per lui i più brutti: molti ricoveri, molte visite al DEA, antibiotici e cortisone.

Vive in campagna assieme alla famiglia ma non riesce più neppure a curare l'orto. Non stupisce quindi che si sia anche depresso.

Nel nostro Istituto è attivo un servizio di continuità assistenziale post-ricovero che si avvale della Telemedicina. A me è stato affidato il compito di seguire i pazienti con BPCO, data la mia esperienza nel reparto di Pneumologia, dopo un periodo

di formazione all'Istituto ICS Maugeri di Lumezzane, presso il Servizio di Telemedicina, dove si è sviluppata per prima questa attività.

## **Telemedicina (TM) e Pneumologia o TelePneumologia (TP). Di che cosa si tratta?**

Per prima cosa mi riferisco al documento del Ministero della Salute<sup>1</sup> in cui la Telemedicina è definita come segue:

*«per Telemedicina si intende una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle Information and Communication Technologies (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località. La Telemedicina comporta la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico nella forma di testi, suoni, immagini o altre forme necessarie per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il successivo controllo dei pazienti».*

È una definizione molto ampia perché gli ambiti della TM sono in realtà diversi ed effettuati con diverse finalità. Per non disperderci nei rivioli di quella che forse è una "rivoluzione" che sta avvenendo sotto i

<sup>1</sup> Continuità Assistenziale Ospedaliera, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Veruno (NO)  
sonia.ghizzi@icsmaugeri.it

TELEMEDICINA					
CLASSIFICAZIONE		AMBITO	PAZIENTI		RELAZIONE
TELEMEDICINA SPECIALISTICA	TELE VISITA	sanitario	Può essere rivolta a patologie acute, croniche, a situazioni di post acuzie	Presenza attiva del paziente	B2C B2B2C
	TELE CONSULTO			Assenza del paziente	B2B
	TELE COOPERAZIONE SANITARIA			Presenza del paziente, <i>in tempo reale</i>	B2B2C
TELE SALUTE		sanitario	È prevalentemente rivolta a patologie croniche	Presenza attiva del paziente	B2C B2B2C
TELE ASSISTENZA		socio assistenziale	Può essere rivolta ad anziani e fragili e diversamente abili		

**Tabella 1.** Classificazione dei servizi di Telemedicina. B2B: individua la relazione tra medici; B2B2C: individua la relazione tra un medico e un paziente mediata attraverso un operatore sanitario; B2C: individua la relazione tra medico e paziente (tratta da: Ministero della Salute. Telemedicina. *Linee Guida di indirizzo*. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)).

nostri occhi senza esserne veramente consapevoli, mi riferisco solo agli aspetti della Telemedicina specialistica così come descritta nel citato documento ministeriale. Essa infatti può essere svolta ovviamente direttamente dal Medico, ma può essere mediata dall'Infermiere.

La Telemedicina specialistica in Pneumologia o TelePneumologia (TP) in realtà è nata più di 10 anni fa in Italia. Almeno io mi riferisco ai primi lavori che riportavano le esperienze fatte in un Istituto della Maugeri, quello allora locato a Gussago e ora a Lumezzane in Provincia di Brescia<sup>2</sup>.

Uno dei primi esempi è quello di uno studio pilota su un programma di monitoraggio a domicilio di pazienti in ventilazione meccanica<sup>3</sup>.

Il programma iniziato nel 2004, e i cui dati riportati nell'articolo si riferiscono al periodo fino al 31 gennaio 2005, era *nurse-led* cioè a guida infermieristica. La traccia saturimetrica era inviata a una piattaforma

che vedeva l'Infermiere *tutor* in servizio nelle ore di lavoro dei giorni feriali. È quindi l'Infermiere il primo punto di riferimento del programma. Effettua chiamate programmate settimanali e riceve chiamate non programmate nelle ore lavorative feriali. Durante gli altri orari le telefonate non programmate sono smistate a una piattaforma di Telemedicina che risponde alla chiamata seguendo un algoritmo pre-definito assieme agli operatori della Pneumologia e che prevede l'eventuale chiamata dello Pneumologo di servizio in Istituto. In questo programma l'autonomia dell'Infermiere in TP è molto ampia. Al termine della telefonata può programmare un nuovo contatto telefonico con il paziente, fornire consigli terapeutici anche questi sulla base di algoritmi pre-definiti assieme allo Pneumologo, richiedere ulteriori dati o parametri vitali, contattare il Medico di Medicina Generale.

Sempre, in ogni caso, l'intervento dell'Infermiere svolge un ruolo educa-

zionale nei confronti del paziente. Dal momento dell'arruolamento ai successivi contatti e anche nelle fasi più difficili nel caso in cui il paziente abbia davvero problematiche acute che necessitano di azioni rapide e determinanti.

### Chi è l'Infermiere che svolge attività di TP?

L'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) nel 2010 ha pubblicato un documento sulla TP in cui è contenuto un capitolo intitolato "La formazione del personale infermieristico e fisioterapico nel servizio di Telepneumologia"<sup>4</sup>.

L'Infermiere *tutor* in TP viene definito come un Infermiere specializzato che prende in carico e gestisce il paziente cronico. Gestisce programmi di dimissione protetta e di tele-sorveglianza e svolge le seguenti funzioni: filtra le informazioni provenienti dal paziente, interpreta i dati, stabilisce priorità cliniche, organizza il programma assistenziale mediando la relazione medico-paziente. Il tutto per mezzo di un calendario di appuntamenti concordati (le chiamate programmate) e non (chiamate per sintomi).

Per poter svolgere questi compiti, l'Infermiere *tutor* deve possedere i seguenti requisiti professionali.

Oltre ai requisiti di legge deve condividere le principali linee guida relative alle malattie di cui tratta e le *flow-chart* operative relative ai sintomi riferiti dai pazienti, deve saper utilizzare il *personal computer* e i suoi sistemi operativi, fogli elettronici di raccolta dati, posta elettronica. È richiesta una competenza tecnologica da acquisire con formazione sul campo e una formazione volta alla corretta modalità di comunicazione telefonica o in videoconferenza, al corretto utilizzo dei dispositivi di trasmissione

via telefono o in altra modalità elettronica dei segnali biologici e dei software che sono di supporto alle decisioni cliniche.

È evidente che tali capacità e conoscenze associate alle necessarie capacità logistiche e organizzative presuppongano, come già accennato, un percorso formativo specifico impegnativo. Senza voler spaventare nessuno, penso che non sia sufficiente avere conoscenze specifiche infermieristiche nel campo delle malattie respiratorie per essere un buon Infermiere *tutor* di TP. È necessaria anche una attitudine alla comunicazione proattiva positiva e un'empatia nei confronti dei pazienti.

Si è potuto osservare, per esperienza diretta, che nei programmi TP con grande successo clinico, organizzativo e scientifico, l'Infermiere *tutor* è la figura cardine attorno alla quale ruota tutto il programma. Ciò significa che la TP è una grande opportunità per l'Infermiere che vuole intraprenderne l'attività perché rappresenta una parte importante del futuro della Medicina e della Pneumologia.

### Bibliografia

- 1) Ministero della Salute. *Telemedicina. Linee Guida di indirizzo*. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
- 2) SCALVINI S, BERNOCCHI P, ZANELLI E, ET AL.; Maugeri Centre for Telehealth and Telecare (MCTT). *Maugeri Centre for Telehealth and Telecare: a real life integrated experience in chronic patients*. J Telemed Telecare 2017 Jan 1: 1357633X17710827.
- 3) VITACCA M, ASSONI G, PIZZOCARO P, ET AL. *A pilot study of nurse-led, home monitoring for patients with chronic respiratory failure and with mechanical ventilation assistance*. J Telemed Telecare 2006; 12: 337-42.
- 4) MARTINELLI G, ASSONI G, PANERONI M. *La formazione del personale infermieristico e fisioterapico nel Servizio di Telepneumologia*. In: VITACCA M, CORRADO A. *Suggerimenti per l'utilizzo della Telepneumologia*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2010; pp. 17-20.

# I PDTA come strumento di politica sanitaria

**Fausto De Michele<sup>1</sup>**

In ambito sanitario vi è una larga produzione e diffusione di documenti: linee guida, documenti di consenso, di “buona pratica clinica”, etc. Gli obiettivi e i destinatari di tali documenti sono diversi: comunità scientifiche, gruppi di professionisti, Istituzioni, cittadini.

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) stanno diventando uno degli strumenti più importanti di programmazione sanitaria e di garanzia di appropriatezza clinico/gestionale. Nella stesura di tali documenti sono, o dovrebbero essere, coinvolti i rappresentanti delle Istituzioni, le figure sanitarie protagoniste nel percorso gestionale di quella specifica patologia (medici, infermieri, tecnici, farmacisti, etc.) e le associazioni dei pazienti.

Tutte le malattie (acute e croniche) dovrebbero avere un PDTA di riferimento indipendentemente dalla rilevanza epi-

demiologica delle stesse, sia che si parli di condizioni croniche che riguardano milioni di pazienti sia che si tratti di malattie rare.

L’obiettivo fondamentale di tali documenti è quello di garantire ai pazienti, alle condizioni date, il miglior percorso in termini di appropriatezza e quindi di risultato clinico, e al tempo i PDTA contribuiscono a delineare la migliore organizzazione a supporto di tale percorso, con le risorse disponibili.

I PDTA sono uno “strumento di governo dei processi sanitari” attraverso il quale si determina una contestualizzazione delle linee guida che fornisce al paziente “una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica

<sup>1</sup> UOC di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria AORN “A. Cardarelli”, Napoli, [faudemic@libero.it](mailto:faudemic@libero.it)



Panchenko Vladimir

situazione patologica o anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita, come ad esempio la gravidanza e il parto”<sup>1</sup>.

La parola chiave di tale definizione è “contestualizzazione” che significa adattare, e in qualche caso “piegare”, i contenuti delle linee guida alle risorse professionali, organizzative e tecnologiche disponibili in specifici contesti. Le linee guida costituiscono l'indispensabile *background* culturale e scientifico di cui bisogna tener conto nella stesura di tali documenti, ma il PDTA non può essere la semplice trasposizione di tali contenuti decontestualizzati dall'ambito applicativo a cui il documento stesso è destinato.

Altro essenziale elemento di contestualizzazione è quello relativo all'aderenza dei contenuti di un PDTA con le normative nazionali vigenti. Ad esempio deve essere sempre effettuata una verifica che le indi-

cazioni del documento non siano difformi rispetto alle prescrizioni dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Purtroppo, molti PDTA non rispondono con la dovuta attenzione a tale impostazione metodologica e diventano documenti “scientificamente inappuntabili” ma sostanzialmente inapplicabili.

Le linee guida sono invece stilate esclusivamente sulla base delle evidenze scientifiche con specifici e puntuali riferimenti ai dati di letteratura e ai risultati di *trial* clinici controllati.

La maggiore difficoltà nella stesura di un PDTA sta proprio nella necessità di contemperare la garanzia del massimo rispetto possibile delle indicazioni della letteratura con una ragionevole possibilità di applicazione, in quel contesto, di quelle indicazioni.

In sostanza, tutto quello che si scrive in un PDTA deve avere una possibilità di ap-

plicazione nell'ambito indicato (regionale, aziendale, etc.).

Vi sono alcuni punti fondamentali e imprescindibili di cui bisogna tener conto nella stesura di tutti i passaggi di un PDTA e che sono di seguito elencati:

- chi fa cosa;
- in quale *setting* organizzativo e con quali risorse (umane e tecnologiche) quel passaggio viene realizzato;
- quali sono gli indicatori di processo;
- quali sono gli indicatori di risultato;
- un programma di implementazione del percorso (attività formative, riorganizzazione dei sistemi sanitari, etc.) che affianchi il percorso per garantirne l'applicazione.

È del tutto evidente che le linee guida non hanno il compito di rispettare questi criteri e in questo sta la principale differenza tra un PDTA e una linea guida.

Il PDTA è uno strumento dinamico che deve essere necessariamente sottoposto a periodica revisione sia in relazione alla evoluzione delle conoscenze scientifiche (nuove linee guida) sia, soprattutto, in relazione alla possibilità di adattamenti da realizzare sulla base delle misure degli indicatori.

Quello della corretta scelta degli indicatori è un altro elemento strategico per garantire la qualità metodologica del documento. Gli indicatori sono di 2 tipologie:

- **Indicatore di processo**, "misura dell'appropriatezza del processo assistenziale in relazione a standard di riferimento, così come definiti in linee guida per l'assistenza alla patologia/condizione di salute documentate". Questo tipo di indicatore deve consentire di individuare i punti critici del percorso fornendo precocemente, rispetto all'indicatore di esito, indicazioni per gli interventi di

miglioramento del processo assistenziale e informazioni sulla qualità della prestazione professionale (per esempio in termini di tempistica dell'intervento);

- **Indicatore di esito**, "misura del risultato clinico dell'applicazione di uno o più interventi assistenziali durante il PDTA. È influenzato dalle differenze di complessità clinica, di abitudini e ambiente di vita del paziente, che sono quindi da considerare sia nel calcolo, attraverso l'applicazione delle opportune tecniche di analisi multipla (*risk-adjustment*), sia nell'interpretazione dei valori ottenuti"<sup>1</sup>.

Requisito indispensabile di entrambi gli indicatori è che facciano riferimento a misure effettivamente disponibili e derivabili da fonti di banche dati ufficiali del Sistema Sanitario Nazionale (anagrafe assistiti, SDO, dati farmaceutica, etc.) e che abbiano al loro interno i contenuti informativi necessari per monitorare l'andamento del percorso.

La dinamicità del PDTA consiste proprio nelle modifiche che possono essere apportate al testo in relazione al raggiungimento di alcuni obiettivi o alla emersione di criticità che possono compromettere il raggiungimento degli stessi e che impongono aggiustamenti di percorso.

Il Piano Nazionale delle Cronicità<sup>2</sup> fa riferimento costante alla necessità che i contenuti assistenziali per le grandi patologie siano declinati in termini di PDTA secondo criteri metodologici corretti.

Ci sono, inoltre, altri 2 aspetti su cui conviene riflettere:

- 1) La *legge Gelli/Bianco*<sup>3</sup> ha apportato importanti elementi di innovazione nel campo della responsabilità professionale cercando di porre riparo alla "medicina difensiva" e garantendo al tempo

stesso la tutela della sicurezza del paziente. Viene infatti delineato un percorso per la valutazione della responsabilità professionale con riferimenti a specifici documenti (linee guida e documenti di buona pratica clinica) che debbono essere stilati da Società Scientifiche accreditate presso l'Istituto Superiore di Sanità secondo criteri molto stringenti. È del tutto evidente che la valenza medico legale di PDTA che siano specificamente riferiti a particolari contesti rendono i contenuti degli stessi particolarmente stringenti in caso di contenziosi medico legali. In altre parole, procedure difformi rispetto a una linea guida nazionale o internazionale possono consentire di appellarsi alle differenze di contesto applicativo, ma tali differenze non saranno prese in considerazione in caso di violazione di comportamento rispetto alle indicazioni di un PDTA regionale o addirittura aziendale, che, se correttamente redatto, avrà già tenuto conto proprio della contestualizzazione del percorso. Si deduce pertanto la particolare delicatezza e responsabilità che rimane in capo a chi si assume il compito di redigere un PDTA senza tener conto proprio della contestualizzazione del percorso.

- 2) Un ultimo aspetto da rilevare è che i contenuti di un PDTA possono essere correttamente utilizzati come uno strumento per valorizzare le competenze della specialità. Ad esempio in un PDTA sulla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) quando si declina la parte del percorso che riguarda l'ospedalizzazione e il corretto *setting* di gestione di tale fase, nel pieno rispetto dei dati di letteratura, sarà possibile indicare in un'area di intensivologia

respiratoria (nei suoi diversi livelli di complessità assistenziale) la sede più opportuna per garantire al meglio la gestione del paziente respiratorio critico. Inoltre, un PDTA regionale, una volta validato a livello istituzionale, poiché costituisce un documento vincolante da un punto di vista applicativo, potrà costituire una base documentale per la realizzazione di tali aree specialistiche<sup>4</sup>.

In conclusione, risulta evidente la necessità di implementare la conoscenza di tale strumento, di migliorare da un punto di vista metodologico la stesura dei PDTA per garantire ai pazienti appropriatezza diagnostico terapeutica, una più omogenea gestione delle condizioni cliniche con una attenzione particolare alle implicazioni medico-legali e alle possibilità di valorizzazione delle competenze della specialità.

### Bibliografia

- 1) *Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali*, Ministero della Salute, giugno 2017.
- 2) *Piano Nazionale delle Cronicità*, Ministero della Salute, febbraio 2016.
- 3) *Legge Gelli Bianco*. Gazzetta Ufficiale n. 24, 8 marzo 2017.
- 4) *PDTA sulla BPCO Regione Campania*, Decreto Comissariale n. 3 del 17 gennaio 2018.

# Il dato è tratto... e indietro non si torna

**Alberto Iotti<sup>1</sup>**  
**Davide Croce<sup>2</sup>**

---

Immaginiamo un paziente qualunque che, alle prese con una determinata sintomatologia, si reca dal proprio MMG per un primo consulto. Dopo una lunga attesa in sala d'aspetto e un veloce colloquio, potrebbe sentirsi rispondere "a mio avviso non è nulla ma farei comunque degli accertamenti". Quindi gli prescrive *test* e visite specialistiche con un vago quesito diagnostico sulla ricetta. Il paziente esce, prenota al CUP scontrandosi con incongruenze di vario genere dovute a codici mancanti o priorità non riconosciute e si reca all'appuntamento specialistico. E qui inizia veramente la sua avventura diagnostica nel regno della "non gestione sanitaria", dove si troverà a saltare da un ambulatorio all'altro, come una pallina magica, senza riferimenti precisi per

scelte che lo riguardano. C'è infatti una sostanziale differenza tra offrire prestazioni sanitarie (*fee for service*) e gestire il paziente (prenderlo in carico). È come la distinzione tra acquistare un prodotto su un anonimo sito *online* o recarsi dal negoziante di fiducia. Certo, la figura del medico di famiglia avrebbe esattamente questo ruolo gestionale ma ciò è vero solo sulla carta, in quanto per ragioni di carattere sia pratico che di capacità, il medico di famiglia non può di fatto seguire il paziente nel suo percorso (dai dati Lombardia un MMG segue circa 500 pazienti cronici su 1500 assistiti totali).

Manca quindi la figura del *Tutor*, ovvero un ipotetico medico onnisciente e multidisciplinare in grado di supportare il paziente nelle valutazioni e nelle scelte e di fungere da collegamento proattivo con gli altri professionisti. Purtroppo questa figura non può esistere, il problema del paziente resta e ha conseguenze importanti non solo sulla sua salute ma anche

---

<sup>1</sup> Presidente Runtimes Scientific Education and Communication, Modena, [alberto.iotti@runtimes.it](mailto:alberto.iotti@runtimes.it)

<sup>2</sup> Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale (CREMS), Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)



Monkey Business Images

sul finanziamento del SSN. Infatti, la “non gestione sanitaria” si traduce spesso in visite, esami e trattamenti non necessari. Volendo fare un parallelismo con il mondo commerciale, sarebbe come se nello sviluppo di un prodotto le diverse figure aziendali preposte alla progettazione delle singole componenti non parlassero tra loro, con il risultato di un oggetto non integrabile e quindi non funzionante.

Come ovviare a tutto ciò? Come aiutare il medico nell’orientarsi nelle scelte? Come rendere efficace la trasmissione delle informazioni in sanità e, soprattutto, come far sì che non sia il paziente, usualmente non competente, a doversi far carico di riportare le informazioni? La risposta a questi interrogativi sta nella messa a punto di sistemi diversi ma tra loro connessi, che possiamo brevemente riassumere con il termine “Sistema assistenziale integrato”, un insieme di strumenti in grado di raccogliere le in-

formazioni cliniche in modo omogeneo attraverso la messa a punto di un *dataset* comune, rendendo disponibili per il professionista le informazioni dei pazienti indipendentemente dal *provider* che li raccoglie e supportare il medico nelle scelte diagnostiche e terapeutiche (sistemi di intelligenza artificiale).

Tutto sommato semplice a dirsi ma complesso da realizzare, perché i fattori che entrano in gioco sono diversi: aspetti regolatori, entità sanitarie diverse, sistemi gestionali da integrare o reingegnerizzare e, infine, risvolti politici. Complesso ma non impossibile però e, in fondo, inevitabile nel futuro se si intende ambire ad un’efficace ottimizzazione delle risorse.

Il processo in realtà è in parte iniziato, alcuni tasselli sono stati avviati, anche se manca un progetto condiviso e unico a livello nazionale. Alcune Regioni hanno infatti attivato il Fascicolo Sanitario Elettronico o fatto passi avanti nell’in-

tegrazione dei dati ma, oltre ai parecchi ostacoli riscontrati, si tratta sempre di approcci a carattere locale, mentre il paziente ha facoltà di movimento su tutto il territorio nazionale.

Qual è quindi lo stato dell'arte del processo di integrazione? Vediamolo per punti, partendo dagli aspetti tecnico-organizzativi, mentre tralascieremo le tematiche di carattere politico-sanitario. L'attuale organizzazione dei servizi sanitari si fonda su una serie di principi dettati dallo Stato e sull'autonomia delle Regioni nell'organizzazione dei servizi. Di fatto, non esiste un'indicazione all'impiego di sistemi informatizzati e ogni realtà locale agisce quasi indipendentemente dall'altra nella scelta degli strumenti da adottare. Il risultato è la mancata comunicazione dei dati clinici tra strutture sanitarie, fino anche all'incomunicabilità tra servizi appartenenti alla stessa azienda sanitaria. Nella piramide organizzativa Stato-Regione-Azienda sanitaria la mancanza di dati condivisi e omogenei rende quasi impossibile la valutazione delle prestazioni, se non all'unico livello condiviso ovvero l'amministrativo, ma anche qui con molte limitazioni. La base di un sistema integrato deve essere rappresentata dal *dataset* di dati clinici, con modalità di identificazione univoche nei sistemi informativi gestionali qualunque essi siano. Starà quindi alle *software house* adattare gli strumenti per rendere trasmissibili le informazioni.

Sul fronte opposto del supporto al medico si deve fare i conti con una molteplicità di strumenti e fonti a disposizione, che risentono fondamentalmente di tre criticità tra loro collegate: autorevolezza scientifica, frammentazione, ritrosia da parte dell'utenza. In pratica, il reale utilizzo di strumenti innovativi dedicati,

ovvero la *Mobile Health*, è estremamente basso anche per le limitazioni dettate dalla *privacy* e riguarda prevalentemente le banche dati bibliografiche oltre i motori di ricerca. In molti casi il medico stesso non è nemmeno a conoscenza degli strumenti di cui potrebbe usufruire. Si può oggi affermare che la complessità di informazioni di cui necessita il medico nell'effettuare le scelte appropriate per il paziente rende necessario l'uso di strumenti-guida in grado di affiancarlo nelle valutazioni e di condurlo su percorsi in linea con la letteratura e le direttive sanitarie. Al momento sono in via di sviluppo alcuni strumenti tra cui va certamente citato IBM Watson, attualmente ancora incompleto e Jiminy, un sistema italiano in fase di realizzazione con la collaborazione dell'Università di Modena e Reggio Emilia, tuttavia la capacità di sintesi del fattore umano non è in discussione.

Se guardiamo le esperienze all'estero possiamo prendere le raccomandazioni del *National Advisory Group on Health Information Technology in England*. Tra le più importanti:

- 1) Digitalizzare con le giuste motivazioni.
- 2) È più importante ottenere la digitalizzazione "giusta" che farlo in fretta.
- 3) Il "ritorno sugli investimenti" (ROI) della digitalizzazione non è solo finanziario.
- 4) L'interoperabilità deve essere costruita sin dall'inizio.
- 5) Mentre la *privacy* è molto importante, lo è anche la condivisione dei dati.
- 6) I sistemi di IT sanitaria debbono avere un design centrato sull'utente finale.
- 7) L'IT sanitaria richiede cambiamenti tecnici e adattamenti.

Potrebbe essere un buon avvio.

# Il vocabolario della bioetica.

## Il biodiritto

**Franco M. Zambotto<sup>1</sup>**

Quando si parla di bioetica si usa spesso la parola biodiritto. Cosa troviamo scavando in questa parola? Qual è il suo oggetto di studio?

Troviamo molte ramificazioni nelle radici del biodiritto ossia tutte le dimensioni giuridiche che si concretizzano in una precisa gerarchia di ordinamenti: internazionali, nazionali, subnazionali. In poche parole il bio-diritto si occupa della dimensione giuridica (*ipsa res iusta*) delle scienze della vita sia del regno vegetale sia del regno animale per arrivare all'aggregazione sovra-specie che è l'ecologia dei bio-sistemi.

Oggi la globalizzazione ha fatto nascere una nuova forma di biodiritto: il biodiritto comparato. Molte delle questioni più delicate attinenti la vita umana e le sue vicende etiche nascono in un punto del pianeta e si diffondono rapidamente in altri luoghi sensibili e culturalmente preparati ad accoglierle e a discuterle fino a farle proprie. Le vicende del biodiritto nella Unione Euro-

pea ne sono un esempio.

Il biodiritto comparato per sua natura non ha una evoluzione lineare, ma procede per scarti improvvisi, per accelerazioni e decelerazioni in relazione ai contesti socio-culturali nei quali si attua.

Gli argomenti caldi del biodiritto comparato sono: il consenso agli atti medici, la definizione giuridica di morte, l'impatto giuridico della biologia molecolare genomica, la definizione di embrione, la contraccezione di emergenza, la rivisitazione dell'aborto, l'aborto post-nascita, la genitorialità omosessuale, l'utero in affitto, la compravendita illegale di organi, la donazione e la compravendita di gameti a scopo riproduttivo, la procreazione medicalmente assistita, la protezione socio-sanitaria della dignità umana, la disciplina del fine-vita, la questione della eutanasia vera e della eutanasia strisciante, la sospensione di sistemi "vitali" di sostegno meccanico delle funzioni d'organo, la questione del *soft law* contrapposto al principio *dura lex sed lex*, la tendenza impositiva del biodiritto e la tendenza permissiva, la funzione dei comitati

<sup>1</sup> SC di Pneumologia, Ospedale di Feltre - ULSS 1 Dolomiti, Feltre, [francomariazambotto@icloud.com](mailto:francomariazambotto@icloud.com)



etici per la pratica clinica, la funzione dei comitati etici per la sperimentazione clinica.

I cambiamenti epocali della scienza bio-medica hanno messo in crisi antiche categorie giuridiche valide per quel dato contesto storico. Anche il diritto, infatti, evolve con la Società e con le scienze mediche. Un esempio per tutti è rappresentato dalla grande accelerazione che hanno subito le neuroscienze, con le rilevanti conseguenze rilevate in ambito di diritto penale circa la volontà delittuosa e i suoi condizionamenti.

Un ulteriore elemento di accelerazione evolutiva, anche distorto, del biodiritto è stato l'abbandono parziale della "filosofia del diritto", romanamente intesa come orizzonte razionale normativo, a favore dei principi del diritto costituzionale anzi dei vari e multiformi diritti costituzionali. È pur vero che anche il diritto costituzionale è fondato su un orizzonte di filosofia del diritto ma, soprattutto nelle aree dove vige la *common law*, il biodiritto è fortemente condizionato dal principio: *quod principi placuit, legis habet vigorem*. Si parla infatti sempre più spesso di legittimità costituzionale delle varie leggi che disciplinano la

materia bioetica.

A ciò si aggiunge l'influenza vincolante dei vari codici deontologici i quali, muovendo per loro stessa natura sul piano deontologico, sono molto condizionati da valori antichi dibattuti nel campo della filosofia del diritto e dai principi ispiratori autoreferenziali delle varie corporazioni sociosanitarie.

Non da ultimo citiamo il gravissimo fenomeno delle sentenze "oltre la trincea" che disciplinano singoli casi in tempi molto antecedenti a una precisa e condivisa normazione della materia *de qua*, lasciando disorientati sia i cittadini sia le varie organizzazioni professionali coinvolte nella casistica. Vedi in epoca non lontana i casi Welby ed Englaro.

Se e in quale misura possano essere utili le categorie del diritto costituzionale per la valutazione anche morale dei temi bioetici risulta evidente riflettendo sulla compatibilità del diritto alla autodeterminazione *versus* il dovere di cura, sulla compatibilità della tutela della vita e della salute della donna *versus* la questione aborto volontario, sulla compatibilità del diritto di uguaglianza *versus* le categorie di pazienti meno avvantag-

giate che si vedono costrette a organizzarsi in associazioni per la tutela dei loro diritti, sulla presenza di interessi e diritti non attuabili a causa dei vincoli di bilancio finanziario. Per ragionare su tutte queste contraddizioni in giurisprudenza si usa la metodologia del bilanciamento, largamente condivisa sia dal legislatore sia dal magistrato. L'immagine della bilancia assunta a logo della giustizia rende chiara la comprensione di questa idea.

Anche i classici quattro principi della bioetica vengono oggi letti, in Europa, in chiave costituzionale: beneficenza, non maleficenza, autonomia, giustizia. Tuttavia, se è abbastanza facile prendere decisioni ed emettere giudizi sul piano della ragionevolezza dialettica, in condizioni ideali come quelle di una aula di tribunale, è ben più difficile fare altrettanto in condizioni operative cliniche complesse, condizionate dai tempi stretti di decisione, supercondizionate da interessi multipli più o meno concordanti, colorate da tonalità emotive intense. Si tratta, in concreto, di combinare nella data situazione clinica reale le esigenze del diritto in genere con le esigenze dei diritti individuali fondamentali.

In definitiva, la lettura e la relativa interpretazione degli scritti giuridici, che un tempo si articolava in interpretazione letterale, logica, sistematica, storica, vedono oggi aggiungersi l'interpretazione comparativa.

In conclusione, abbiamo cercato di dimostrare come la natura globalizzante dei temi bioetici si trascini un corteo di materie e di mezzi interpretativi che sfidano ed entrano prepotentemente nel giudizio clinico singolare, alla cui realizzazione concorrono i medici e i ricercatori di ogni ramo dello scibile biomedico. Soprattutto in questi tempi di giuridicizzazione della prassi medica, è quanto mai necessario far

appello ai mezzi forniti dalla storia della filosofia morale classica per poter argomentare, in modo credibile e pubblicamente sostenibile, sui temi caldi e sulle sfide, sempre più numerose e complicate, che si profilano all'orizzonte.

Il grande pericolo della giuridicizzazione della bio-medicina è rappresentato dalla tentazione per i *professional* di barricarsi all'interno del biodiritto e di rinunciare all'esercizio delle facoltà morali già incardinate nel giuramento di Ippocrate laddove si parla di "secondo il mio potere e il mio giudizio".

### Bibliografia di approfondimento

- CASONATO C. *Introduzione al biodiritto*. Torino: G. Giappichelli Editore 2012.
- [www.biodiritto.org](http://www.biodiritto.org)

# Commenti della letteratura internazionale

a cura di

Enrico M. Clini

Giuseppe Insalaco



## MALATTIE DELLE VIE AEREE

Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD

*Tripla versus doppia terapia con inalatore singolo in pazienti con BPCO*

N ENGL J MED 2018; 378: 1671-80

Commento di Luca Bianchi

Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial

*Effetto della desufflazione polmonare indotta dalla associazione indacaterolo/glicopirronio sul riempimento ventricolare in pazienti BPCO con enfisema (CLAIM): studio monocentrico randomizzato controllato crossover in doppio cieco*

LANCET RESPIR MED 2018; 6: 368-78

Commento di Alessia Verduri

## TERAPIA INTENSIVA E NIV

Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation

*La disfunzione diaframmatica valutata con metodo ecografico predice l'esito clinico delle riacutizzazioni gravi di BPCO sottoposte a trattamento con ventilazione non invasiva*

CRIT CARE 2018; 22: 109

Commento di Ernesto Crisafulli

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal **21 Luglio al 31 Dicembre 2018**.

**Responsabili Scientifici:** Enrico M. Clini, Giuseppe Insalaco

**ID ECM:** 232774

**ID Provider:** 4921

**Figure Professionali:** Medico Chirurgo, Fisioterapista, Infermiere

**Discipline:** Allergologia ed Immunologia clinica, Anestesia e Rianimazione, Cardiologia, Chirurgia toracica, Geriatria, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Medicina del lavoro e sicurezza degli ambienti di lavoro, Medicina di comunità, Medicina fisica e riabilitazione, Medicina generale (medici di famiglia), Medicina interna, Pediatria

**Obiettivo formativo:** Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

**Crediti formativi ECM:** 3

[www.fad.sintexservizi.it](http://www.fad.sintexservizi.it)

## Malattie delle vie aeree

### Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD

#### *Triplice verso doppia terapia con inalatore singolo in pazienti con BPCO*

LIPSON DA, BARNHART F, BREALEY N, BROOKS J, CRINER GJ, DAY NC, DRANSFIELD MT, HALPIN DMG, HAN MK, JONES CE, KILBRIDE S, LANGE P, LOMAS DA, MARTINEZ FJ, SINGH D, TABBERER M, WISE RA, PASCOE SJ; IMPACT INVESTIGATORS

*N ENGL J MED* 2018; 378: 1671-80

#### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** The benefits of triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with an inhaled glucocorticoid, a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), and a long-acting  $\beta$ 2-agonist (LABA), as compared with dual therapy (either inhaled glucocorticoid-LABA or LAMA-LABA), are uncertain.

**Methods:** In this randomized trial involving 10,355 patients with COPD, we compared 52 weeks of a once-daily combination of fluticasone furoate (an inhaled glucocorticoid) at a dose of 100  $\mu$ g, umeclidinium (a LAMA) at a dose of 62.5  $\mu$ g, and vilanterol (a LABA) at a dose of 25  $\mu$ g (triple therapy) with fluticasone furoate-

vilanterol (at doses of 100  $\mu$ g and 25  $\mu$ g, respectively) and umeclidinium-vilanterol (at doses of 62.5  $\mu$ g and 25  $\mu$ g, respectively). Each regimen was administered in a single Ellipta inhaler. The primary outcome was the annual rate of moderate or severe COPD exacerbations during treatment.

**Results:** The rate of moderate or severe exacerbations in the triple-therapy group was 0.91 per year, as compared with 1.07 per year in the fluticasone furoate-vilanterol group (rate ratio with triple therapy, 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.80 to 0.90; 15% difference;  $P < 0.001$ ) and 1.21 per year in the umeclidinium-vilanterol group (rate ratio with triple therapy, 0.75; 95% CI, 0.70 to 0.81; 25% difference;

$P < 0.001$ ). The annual rate of severe exacerbations resulting in hospitalization in the triple-therapy group was 0.13, as compared with 0.19 in the umeclidinium-vilanterol group (rate ratio, 0.66; 95% CI, 0.56 to 0.78; 34% difference;  $P < 0.001$ ). There was a higher incidence of pneumonia in the inhaled-glucocorticoid groups than in the umeclidinium-vilanterol group, and the risk of clinician-diagnosed pneumonia was significantly higher with triple therapy than with umeclidinium-vilanterol, as assessed in a time-to-first-event analysis (hazard ratio, 1.53; 95% CI, 1.22 to 1.92;  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** Triple therapy with fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol resulted in a lower rate of moderate or severe COPD exacerbations than fluticasone furoate-vilanterol or umeclidinium-vilanterol in this population. Triple therapy also resulted in a lower rate of hospitalization due to COPD than umeclidinium-vilanterol (IMPACT ClinicalTrials.gov number, NCT02164513).

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** Ancora incerti sono i benefici terapeutici legati alla tripla associazione con steroide inalatorio (ICS), antimuscarinico (LAMA) e  $\beta$ 2-agonista (LABA) a lunga durata di azione, rispetto alla doppia associazione sia essa ICS-LABA o LAMA-LABA, nei pazienti con BPCO.

**Metodi:** In questo *trial* randomizzato che ha coinvolto 10.355 pazienti, abbiamo confrontato un regime terapeutico, della durata di 52 settimane, con tripla combinazione u.i.d. di fluticasone furoato (ICS alla dose di 100  $\mu$ g), umeclidinio (LAMA alla dose di 62,5  $\mu$ g), e vilanterolo (LABA alla dose di 25  $\mu$ g) rispetto a fluticasone furoato-vilanterolo (alla

dose di 100 e 25  $\mu$ g, rispettivamente) e a umeclidinio-vilanterolo (alla dose di 62,5 e 25  $\mu$ g, rispettivamente). Ogni regime veniva assunto mediante un singolo inalatore *Ellipta*. Scopo primario dello studio era la misura del tasso annuale di riacutizzazioni moderate-gravi in corso di trattamento.

**Risultati:** Il tasso di riacutizzazioni moderate-gravi nel gruppo tripla era pari a 0,91/anno, rispetto a 1,07/anno nel gruppo fluticasone furoato-vilanterolo (rapporto con la terapia tripla pari a 0,85; IC 95% 0,80-0,90; differenza del 15%;  $p < 0,001$ ) e a 1,21/anno nel gruppo umeclidinio-vilanterolo (rapporto con la terapia tripla pari a 0,75; IC 95% 0,70-0,81; differenza del 25%;  $p < 0,001$ ). Il tasso di riacutizzazioni gravi con ospedalizzazione nel gruppo tripla era pari a 0,13/anno, rispetto a 0,19/anno nel gruppo umeclidinio-vilanterolo (rapporto pari a 0,66; IC 95% CI 0,56-0,78; differenza del 34%;  $p < 0,001$ ). L'incidenza di polmoniti era maggiore nei gruppi trattati con ICS rispetto al gruppo umeclidinio-vilanterolo e il rischio medico di individuare una polmonite era maggiore con utilizzo di tripla associazione rispetto a uso di umeclidinio-vilanterolo (HR 1,53; IC 95% 1,22-1,92;  $p < 0,001$ ).

**Conclusioni:** La terapia con tripla associazione di fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo nei pazienti BPCO ha determinato un minor tasso di riacutizzazioni moderate e gravi rispetto a quella con fluticasone furoato-vilanterolo o con umeclidinio-vilanterolo. Inoltre, la terapia con tripla associazione ha generato un minore tasso di ospedalizzazioni rispetto alla combinazione umeclidinio-vilanterolo. (IMPACT ClinicalTrials.gov number, NCT02164513).

## IL COMMENTO EDITORIALE

di Luca Bianchi<sup>1</sup>

La broncodilatazione ottimizzata con associazione farmacologica mediante beta-agonista e antimuscarinico a lunga durata di azione (LABA/LAMA) ha mostrato efficacia clinica riducendo il tasso di riacutizzazioni intercorrenti nei pazienti con sintomi e affetti da BPCO moderata-grave. Tale effetto è valido almeno tanto quanto si può ottenere abbinando, in pazienti simili, un LABA con uno steroide topico per via inalatoria (LABA/ICS), nonostante la evidenza che associa ICS con maggiore rischio di sviluppare polmonite in questi pazienti.

Nel corso degli ultimi due anni è stata studiata l'efficacia di una strategia farmacologica più aggressiva con tripla combinazione (LABA/LAMA/ICS) anche nei pazienti con caratteristiche di gravità funzionale (FEV<sub>1</sub>) e clinica (frequenza/tipo di riacutizzazioni) assimilabili a quelle per i quali esiste una prevalente raccomandazione per utilizzo di combinazione LABA/LAMA. La triplice combinazione sembra più efficace di LABA/LAMA, a parità di caratteristiche del paziente, in particolare se considerata come approccio *step-up* rispetto all'utilizzo raccomandato di farmaci broncodilatatori combinati. Ancora scarse sono le evidenze di confronto testa-testa, all'interno di uno studio clinico, tra triplo farmaco (LABA/LAMA/ICS), associazione LABA/LAMA e associazione ICS/LABA.

## IL MESSAGGIO CLINICO

Nello studio internazionale IMPACT effettuato in un campione di 10.000 pazienti BPCO con livello di ostruzione moderato-grave è stato ottenuto un maggiore vantaggio della combinazione LABA/LAMA/ICS rispetto a LABA/LAMA in termini di incidenza annuale di successive riacutizzazioni e di pari efficacia rispetto a ICS/LABA per prevenire le successive ospedalizzazioni.

Non trattandosi di un *trial* in cui l'approccio farmacologico iniziale era di tipo *step-up*, come nei precedenti di riferimento, appare chiaro che l'introduzione di ICS (comunque combinato) sembra il fattore protettivo più determinante nella popolazione esaminata che in ogni caso è più eterogenea per caratteristiche rispetto a studi precedenti (TRIBUTE-TRILOGY).

Presi nel complesso, una possibile implicazione degli studi sulla tripla associazione nei BPCO è che la migliore scelta terapeutica all'interno di un vasto gruppo eterogeneo di pazienti per caratteristiche cliniche e "di tratto", ma non di quelle funzionali, vada ricercata e individualizzata fra le possibili diverse opzioni disponibili, appunto LABA/LAMA, ICS/LABA, LABA/LAMA/ICS.

<sup>1</sup> Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus, Rovato (BS), [lubianchi@dongnocchi.it](mailto:lubianchi@dongnocchi.it)

## Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial

### *Effetto della desufflazione polmonare indotta dalla associazione indacaterolo/glicopirronio sul riempimento ventricolare in pazienti BPCO con enfisema (CLAIM): studio monocentrico randomizzato controllato crossover in doppio cieco*

HOHLFELD JM, VOGEL-CLAUSSEN J, BILLER H, BERLINER D, BERSCHNEIDER K, TILLMANN HC, HILT L S, BAUERSACHS J, WELTE T

*LANCET RESPIR MED* 2018; 6: 368-78

#### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** Pulmonary hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with reduced biventricular end-diastolic volumes and increased morbidity and mortality. The combination of a long-acting  $\beta$  agonist (LABA) and a muscarinic antagonist (LAMA) is more effective in reducing hyperinflation than LABA-inhaled corticosteroid combination therapy but whether dual bronchodilation improves cardiac function is unknown.

**Methods:** We did a double-blind, randomised, two-period crossover, placebo-controlled, single-centre study (CLAIM) at the Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine (Hannover, Germany), a specialty clinic. Eligible par-

ticipants were patients aged at least 40 years with COPD, pulmonary hyperinflation (defined by a baseline residual volume  $>135\%$  of predicted), a smoking history of at least ten pack-years, and airflow limitation ( $FEV_1 < 80\%$  predicted and post-bronchodilator  $FEV_1$ : forced vital capacity  $< 0.7$ ). Patients with stable cardiovascular disease were eligible, but those with arrhythmias, heart failure, unstable ischaemic heart disease, or uncontrolled hypertension were not. We randomly assigned participants (1:1) to either receive a combined inhaled dual bronchodilator containing the LABA indacaterol (110  $\mu\text{g}$  as maleate salt) plus the LAMA glycopyrronium (50  $\mu\text{g}$  as bromide salt) once per day for 14 days, followed by a 14-day washout, then a matched placebo for 14 days, or to receive

the same treatments in reverse order. The randomisation was done using lists and was concealed from patients and investigators. The primary endpoint was the effect of indacaterol-glycopyrronium versus placebo on left-ventricular end-diastolic volume measured by MRI done on day 1 (visit 4) and day 15 (visit 5) in treatment period 1 and on day 29 (visit 6) and day 43 (visit 7) in treatment period 2 in the per-protocol population. Left-ventricular end-diastolic volume was indexed to body surface area. Safety was assessed in all participants who received at least one dose of the study drug. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02442206.

**Findings:** Between May 18, 2015, and April 20, 2017, we randomly assigned 62 eligible participants to treatment; 30 to indacaterol-glycopyrronium followed by placebo and 32 to placebo followed by indacaterol-glycopyrronium. The 62 randomly assigned patients were included in the intent-to-treat analysis. There were two protocol violations and therefore 60 were included in the per-protocol analysis. 57 patients completed both treatment periods. After indacaterol-glycopyrronium treatment, left-ventricular end-diastolic volume increased from a mean 55.46 mL/m<sup>2</sup> (SD 15.89) at baseline to a least-squares (LS) mean of 61.76 mL/m<sup>2</sup> (95% CI 57.68-65.84), compared with a change from 56.42 mL/m<sup>2</sup> at baseline (13.54) to 56.53 mL/m<sup>2</sup> (52.43-60.62) after placebo (LS means treatment difference 5.23 mL/m<sup>2</sup> [95% CI 3.22 to 7.25;  $p < 0.0001$ ]). The most common adverse events reported with indacaterol-glycopyrronium were cough (in nine patients [15%] of 59) and throat irritation (in seven [12%]). With placebo, the most common adverse events reported were headache (in five patients [8%] of

61) and upper respiratory tract infection (in four [7%]). Two patients had serious adverse events: one (2%) after indacaterol-glycopyrronium (endometrial cancer) and one (2%) after placebo (myocardial infarction); these were not thought to be treatment related. No patients died during the study.

**Interpretation:** This is the first study to analyse the effect of LABA-LAMA combination therapy on cardiac function in patients with COPD and lung hyperinflation. Dual bronchodilation with indacaterol-glycopyrronium significantly improved cardiac function as measured by left-ventricular end-diastolic volume. The results are important because of the known association of cardiovascular impairment with COPD, and support the early use of dual bronchodilation in patients with COPD who show signs of pulmonary hyperinflation.

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** L'iperinflazione polmonare nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si associa a riduzione del riempimento bi-ventricolare telediastolico e ad aumento di morbilità e mortalità. La combinazione terapeutica di  $\beta$  agonista (LABA) e antimuscarinico (LAMA) a lunga durata di azione si mostra più efficace nel ridurre la iperinflazione polmonare rispetto alla combinazione LABA-steroidi inalatorio (ICS), tuttavia gli effetti della doppia terapia di combinazione sul miglioramento della funzione cardiaca sono tuttora sconosciuti.

**Metodi:** Abbiamo effettuato uno studio monocentrico randomizzato in cieco e controllato con placebo, con due periodi in crossover (CLAIM) presso la clinica specialistica del Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine

(Hannover, Germany). I partecipanti eleggibili erano pazienti con BPCO con età di almeno 40 anni, con iperinsufflazione polmonare (Volume Residuo a riposo  $> 135\%$  del valore predetto), storia di fumo di almeno 10 pacchetti/anno, presenza di ostruzione al flusso aereo ( $FEV_1 < 80\%$  del valore predetto e rapporto fra  $FEV_1$  dopo broncodilatatore e FVC  $< 0,7$ ). Erano arruolabili pazienti con patologia cardiovascolare stabile, mentre quelli con aritmie, scompenso e angina instabile o con pressione arteriosa non controllata venivano viceversa esclusi. Abbiamo assegnato ai partecipanti, con una sequenza random (in rapporto 1:1), l'assunzione dell'associazione con doppio broncodilatatore LABA-indacaterolo (110  $\mu\text{g}$ ) e LAMA-glicopirronio (50  $\mu\text{g}$ ) u.i.d. per 14 giorni, seguiti poi da washout di 14 giorni, e da un'ulteriore fase di 14 giorni con placebo, oppure l'assunzione degli stessi trattamenti in ordine inverso. La sequenza casuale è stata generata mediante lista nascosta a pazienti e sperimentatori. Obiettivo principale dello studio era l'effetto della combinazione indacaterolo-glicopirronio, rispetto a placebo, sul volume di riempimento telediastolico del ventricolo sinistro valutato mediante MRI effettuata al giorno 1 (visita 4) e giorno 15 (visita 5) durante il periodo 1, e al giorno 29 (visita 6) e giorno 43 (visita 7) nel periodo 2 sui pazienti all'interno del protocollo. Il volume di riempimento telediastolico del ventricolo sinistro era normalizzato alla superficie corporea individuale. La sicurezza del trattamento era valutata in tutti i pazienti che assumevano almeno una dose del farmaco in studio. Lo studio è registrato su ClinicalTrials.gov, numero NCT02442206.

**Risultati:** Nel periodo compreso tra il 18 Maggio 2015 e il 20 Aprile 2017, abbiamo assegnato alla terapia e in modalità random 62 pazienti fra quelli eleggibili; 30 alla sequenza indacaterolo-glicopirronio seguita da placebo e 32 alla sequenza placebo seguito da indacaterolo-glicopirronio. I pazienti assegnati ai periodi di trattamento sono stati valutati mediante un'analisi *intent-to-treat*. A causa di 2 violazioni del protocollo i pazienti inclusi nella analisi *per-protocol* sono stati 60. Il trattamento in entrambi i periodi è stato completato da 57 pazienti. A seguito del trattamento con indacaterolo-glicopirronio il volume di riempimento telediastolico del ventricolo sinistro è aumentato da una media di 55,46 mL/m<sup>2</sup> (DS 15,89) al basale a una media *least-squares* (LS) di 61,76 mL/m<sup>2</sup> (IC 95% 57,68-65,84), rispetto a una media di 56,42 mL/m<sup>2</sup> al basale (13,54) a una media di 56,53 mL/m<sup>2</sup> (52,43-60,62) dopo placebo (LS media della differenza fra trattamenti pari a 5,23 mL/m<sup>2</sup> [IC 95% 3,22-7,25;  $p < 0.0001$ ]). Gli eventi avversi più frequenti riportati durante terapia con indacaterolo-glicopirronio sono stati tosse (9 pazienti su 59 [15%]) e irritazione faringea (7 pazienti [12%]). Durante l'utilizzo di placebo gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea (5 pazienti su 61 [8%]) e infezione delle alte vie respiratorie (4 casi [7%]). Due pazienti hanno riportato eventi secondari maggiori: uno (2%) dopo indacaterolo-glicopirronio (tumore dell'endometrio) e uno (2%) dopo placebo (infarto miocardico); entrambi non sono stati messi in relazione all'assunzione dei trattamenti. Nessun paziente è deceduto durante lo studio.

**Interpretazione:** Questo studio clinico è il primo che analizza l'effetto della

associazione LABA-LAMA sulla funzione cardiaca di pazienti BPCO con iperinsufflazione polmonare. La combinazione indacaterolo-glicopirronio migliora la funzione cardiaca rappresentata dal volume di riempimento telediastolico del ventricolo sinistro. I risultati ottenuti sono rilevanti nel contesto della nota associazione fra BPCO e disfunzione cardiovascolare e suggeriscono un utilizzo precoce della doppia broncodilatazione nei pazienti che mostrano segni di iperinsufflazione del polmone.

### IL COMMENTO EDITORIALE

di *Alessia Verduri*<sup>1</sup>

La cura della BPCO sfrutta in generale due principi terapeutici farmacologici: la broncodilatazione per contrastare la ostruzione al flusso aereo e le limitazioni meccaniche polmonari e l'anti-infiammazione per limitare i fenomeni flogistici locali in parte associati e collegati ai precedenti. È noto che i farmaci oggi disponibili che agiscono su questi due versanti (LABA, LAMA, ICS), variamente combinati secondo raccomandazioni e linee guida, determinano al meglio miglioramenti funzionali e clinici che hanno come obiettivo di cura la riduzione dei sintomi e della frequenza e gravità degli episodi acuti intercorrenti.

Il fenomeno della iperinsufflazione statica è associato ai meccanismi di ostruzione al flusso aereo e caratterizza una parte della popolazione dei pazienti con BPCO, anche precocemente nel decorso della malattia. La progressione verso l'enfisema polmonare genera noti effet-

ti di inter-dipendenza negativa rispetto alla funzione del cuore, che è anatomicamente avvolto e costretto dai due organi polmonari. In particolare, l'iperinsufflazione, che anche dinamicamente (sotto sforzo) può grandemente realizzarsi in questi pazienti, contrasta la capacità del cuore di mantenere un'adeguata risposta di adattamento cardiovascolare in corso di esercizio, divenendone (con)causa di prematura interruzione.

L'attuale disponibilità di farmaci broncodilatatori con azione prolungata e differenti meccanismi di azione combinabili fra di loro hanno mostrato una maggiore potenzialità in termini di broncodilatazione sia nel breve che nel lungo termine, favorendo anche il miglioramento della quota di iperinsufflazione con le ovvie ricadute positive sul versante cardiovascolare.

### IL MESSAGGIO CLINICO

In questo interessante studio gli Autori analizzano, con un elegante protocollo clinico *crossover*, l'effetto della broncodilatazione "ottimizzata" mediante somministrazione della combinazione LABA/LAMA sulla funzione cardiaca di pazienti con BPCO e iperinsufflazione a riposo. Il sostanziale miglioramento del riempimento ventricolare cardiaco, che si ottiene riducendo al meglio l'intrapolamento di aria nel polmone, produce, a fronte di trascurabili effetti collaterali, un vantaggio emodinamico che sarà di tanto maggiore giovamento ai fini di un più favorevole adattamento e maggiore capacità di compiere esercizio fisico.

<sup>1</sup> SC Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU di Modena, Policlinico di Modena - SSR Emilia Romagna, Modena, [alessia.verduri@unimore.it](mailto:alessia.verduri@unimore.it)

## Terapia intensiva e NIV

Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation

*La disfunzione diaframmatica valutata con metodo ecografico predice l'esito clinico delle riacutizzazioni gravi di BPCO sottoposte a trattamento con ventilazione non invasiva*

MARCHIONI A, CASTANIERE I, TONELLI R, FANTINI R, FONTANA M, TABBÌ L, VIANI A, GIARONI F, RUGGIERI V, CERRI S, CLINI E

*CRIT CARE* 2018; 22: 109

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** Ultrasound (US) evaluation of diaphragmatic dysfunction (DD) has proved to be a reliable technique in critical care. In this single-center prospective study, we investigated the impact of US-assessed DD on noninvasive ventilation (NIV) failure in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and its correlation with the transdiaphragmatic pressure assessed using the invasive sniff maneuver (Pdi sniff).

**Methods:** A population of 75 consecutive patients with AECOPD with hypercapnic acidosis admitted to our respiratory intensive care unit (RICU) were enrolled. Change in diaphragm thickness ( $\Delta T_{di}$ ) < 20% during tidal volume was the predefined

cutoff for identifying DD+/- status. Correlations between  $\Delta T_{di}$  < 20% NIV failure and other clinical outcomes were investigated. Correlation between  $\Delta T_{di}$  and Pdi sniff values was analyzed in a subset of ten patients.

**Results:** DD+ patients had a higher risk for NIV failure than DD- patients (risk ratio, 4.4;  $p < 0.001$ ), and this finding was significantly associated with higher RICU, in-hospital, and 90-day mortality rates; longer mechanical ventilation duration; higher tracheostomy rate; and longer RICU stay. Huge increases in NIV failure (HR, 6.2;  $p < 0.0001$ ) and 90-day mortality (HR, 4.7;  $p = 0.008$ ) in DD+ patients were found by Kaplan-Meier analysis.  $\Delta T_{di}$  highly correlated with Pdi sniff (Pearson's  $r = 0.81$ ;  $p = 0.004$ ).  $\Delta T_{di} < 20\%$  showed better accuracy

*in predicting NIV failure than baseline pH value and early change in both arterial blood pH and partial pressure of carbon dioxide following NIV start (AUCs 0.84 to  $\Delta Tdi < 20\%$ , 0.51 to pH value at baseline, 0.56 to early change in arterial blood pH following NIV start, and 0.54 to early change in partial pressure of carbon dioxide following NIV start, respectively;  $p < 0.0001$ ).*

**Conclusions:** *Early and noninvasive US assessment of DD during severe AECOPD is reliable and accurate in identifying patients at major risk for NIV failure and worse prognosis.*

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** La valutazione della disfunzione diaframmatica (DD) mediante ultrasonografia (US) si è mostrata una metodologia affidabile all'interno delle aree critiche. In questo studio prospettico monocentrico abbiamo studiato l'impatto clinico della DD misurata con US rispetto all'esito della ventilazione non invasiva (NIV) in pazienti con riacutizzazione grave della BPCO (AE-BPCO) e la correlazione di questa misura ecografica con quella della pressione transdiaframmatica rilevata invasivamente con la manovra *sniff* (Pdi sniff).

**Metodi:** Abbiamo arruolato 75 pazienti AE-BPCO consecutivi con acidosi respiratoria ammessi nella nostra unità di terapia intensiva respiratoria (RICU). Il criterio pre-definito di disfunzione diaframmatica (DD+) era una variazione dello spessore diaframmatico durante respiro corrente ( $\Delta Tdi$ )  $< 20\%$ . Lo studio di correlazione è stato condotto fra  $\Delta Tdi < 20\%$  fallimento-NIV e altri indicatori di esito clinico. Inoltre è stata analizzata la correlazione fra i valori di  $\Delta Tdi$  e Pdi *sniff* ottenuti in un sottogruppo di 10 pazienti.

**Risultati:** I pazienti DD+ presentano un rischio di fallimento NIV superiore a quello dei pazienti DD- (RR 4,4;  $p < 0,001$ ), che si associa in modo significativo a maggiori tassi di mortalità (in RICU, in ospedale e a distanza di 90 giorni), maggiore durata di ventilazione meccanica, maggiore incidenza di tracheostomia, maggiore permanenza in RICU. L'analisi di Kaplan-Meier ha evidenziato nei pazienti DD+ l'aumento del rischio di fallimento NIV (HR 6,2;  $p < 0,0001$ ) e di mortalità a distanza di 90 giorni (HR 4,7;  $p = 0,008$ ).  $\Delta Tdi$  correla in maniera elevata con Pdi sniff (Pearson's  $r = 0,81$ ;  $p = 0,004$ ). Infine il valore di  $\Delta Tdi < 20\%$  al basale si è mostrato più accurato nel predire il fallimento di NIV rispetto al valore di pH al basale o alla variazione di pH e anidride carbonica a seguito dell'avvio di NIV (AUC rispettivamente pari a 0,84 per  $\Delta Tdi < 20\%$ , 0,51 per pH, 0,56 per variazione di pH e 0,54 per variazione della anidride carbonica dopo NIV;  $p < 0,0001$ ).

**Conclusioni:** La valutazione precoce della disfunzione diaframmatica mediante US in corso di riacutizzazione grave di BPCO è accurata nell'identificare quei pazienti che si trovano a maggiore rischio di fallimento della NIV e a peggiore prognosi.

## IL COMMENTO EDITORIALE

*di Ernesto Crisafulli<sup>1</sup>*

La NIV è un intervento di prima linea per il trattamento efficace nelle riacutizzazioni gravi di BPCO con acidosi respiratoria e ritenzione di anidride carbonica.

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Clinica Pneumologica, Università di Parma  
ernesto.crisafulli@unipr.it

L'inevitabile diffusione dell'applicazione di questa tecnologia anche al di fuori delle aree specialistiche pneumologiche più attrezzate (ad esempio aree di monitoraggio nella medicina d'urgenza o nelle unità operative di medicina interna) non può prescindere dall'accurata conoscenza dei limiti di questo approccio, specie in relazione all'attenzione che va dedicata da subito all'evoluzione clinica e funzionale della condizione acuta nel singolo paziente.

Benché infatti l'uso appropriato della NIV in questa situazione clinica assicura un'elevata percentuale di successo, il margine di rischio per una prognosi negativa rimane significativo. Oltre alle caratteristiche di gravità complessiva legate al paziente (comorbidità, ipersecrezione bronchiale) e alla condizione clinica di accesso (sensorio) la letteratura ha negli anni cercato di valutare elementi fisiopatologici clinici "alla portata" che, rilevati precocemente, consentano di prevedere il rischio di fallimento di questo approccio di cura. Tra questi le modificazioni del *pattern* respiratorio e degli scambi respiratori entro 2-4 ore dall'avvio della NIV rimangono i più utili e convincenti per orientare in sicurezza le migliori scelte di percorso clinico sul singolo caso.

Più di recente la disponibilità "al letto del paziente" di un dispositivo analitico e non invasivo come l'ecografia del muscolo diaframma, in grado di evidenziarne la funzionalità contrattile, ha aperto una nuova strada per un nuovo approccio strumentale precoce molto utile alla previsione circa l'esito del trattamento, tale da potere anticipare le decisioni cliniche con buon margine di sicurezza, o quanto meno di allertare l'attenzione del personale dedicato.

### IL MESSAGGIO CLINICO

In questo studio effettuato in un singolo centro è stato dimostrato che la verifica di disfunzione ecografica del diaframma misurata all'avvio della cura con NIV correla con una cattiva prognosi (fallimento NIV e mortalità intra-ospedaliera) e fornisce una valutazione più accurata della evoluzione dei gas respiratori arteriosi.

Oltre quindi all'utilità clinica e alla relativa semplicità di impiego, lo studio dell'ecografia del diaframma in questa condizione clinica (di frequente riscontro negli ospedali) si propone come nuova metodica di approccio clinico accanto al più tradizionale monitoraggio dello scambio dei gas mediante puntura arteriosa.

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal **21 Luglio al 31 Dicembre 2018**.

**Responsabili Scientifici:** Enrico M. Clini, Giuseppe Insalaco

**ID ECM:** 232774

**ID Provider:** 4921

**Figure Professionali:** Medico Chirurgo, Fisioterapista, Infermiere

**Discipline:** *Allergologia ed Immunologia clinica, Anestesia e Rianimazione, Cardiologia, Chirurgia toracica, Geriatria, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Medicina del lavoro e sicurezza degli ambienti di lavoro, Medicina di comunità, Medicina fisica e riabilitazione, Medicina generale (medici di famiglia), Medicina interna, Pediatria*

**Obiettivo formativo:** Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

**Crediti formativi ECM:** 3

[www.fad.sintexservizi.it](http://www.fad.sintexservizi.it)

# ATS Conference



## ATS 2018: WHERE TODAY'S SCIENCE MEETS TOMORROW'S CARE

**Francesco Salton<sup>1</sup>**

Viaggiare negli Stati Uniti, si sa, suscita sempre sentimenti divergenti in noi Europei. La terra della libertà e degli eccessi, dell'integrazione e della disuguaglianza, è contemporanea fonte di ammirazione e perplessità, infonde entusiasmo e invita alla riflessione.

È un grigio sabato di fine maggio; l'aria californiana è frizzante, quasi fredda. Passeggiando verso il centro di una San Diego ancora assonnata, lustri palazzi finanziari e umili abitazioni disadorne sembrano scrutarsi reciprocamente, dai lati opposti della via, in un goffo tentativo di comprensione. Sguardi d'agio e di necessità si incrociano fuggacemente anche sui marciapiedi, mentre in lontananza si staglia, basso e lungo, il profilo dell'enorme centro congressi. Avvicinandosi, sempre più persone portano al collo il cartellino che qualifica la loro presenza lì e su cui si legge: "Where today's science meets tomorrow's care" (dove la scienza di oggi incontra l'assistenza di domani). Lo stesso *slogan* campeggia a grandi lettere su muri, pavimenti e mani-

festi; è l'accoglienza, schietta e senza filtri, che l'ATS 2018 riserva ai suoi circa 17.000 partecipanti.

Nei corridoi e nelle sale, che ospitano il congresso, si respira l'entusiasmo dei professionisti giunti da ogni angolo del pianeta per immergersi nella medicina del futuro di cui l'ATS si fa dichiaratamente portavoce: quella, cioè, che, con una parafrasi tanto abusata quanto efficace, vuole portare la scienza al letto del malato e che ha rivoluzionato il nostro modo di immaginare la terapia ideale. E in effetti, il programma rende onore a un proposito così nobile; già sfogliando le 400 pagine che lo compongono, colpisce la prepotenza, giustificata e auspicabile, con cui la ricerca di base pervade ogni ambito della clinica. Quasi tutte le sessioni integrano scienza e medicina in un insieme vincente, che mira ad apportare conoscenza alla pratica quotidiana e a costruire il razionale per affilare le armi della medicina di precisione. In altre parole, riconoscendo implicitamente la nostra ignoranza di fronte alla sconfinatezza dei fenomeni biologici, l'ATS si schiera contro il riduzionismo epistemologico e, proprio nell'incentivare la complessità descrittiva, dà il suo miglior contributo per cambiare il modo in cui dovremmo guardare al singolo.

È probabilmente questo l'aspetto che più colpisce, al di là dell'organizzazione puntiforme di un congresso di questo livello: dalla fisiopatologia alla medicina

<sup>1</sup> SC Pneumologia, Ospedale di Cattinara, ASUTS, Trieste, francesco.salton@gmail.com

del sonno, dalla pneumologia pediatrica all'oncologia, dalle malattie rare alla terapia intensiva, infatti, ce n'è per tutti i gusti e per uno spettro di figure professionali che non si limita a quelle di area respiratoria. Ma chi ne avrebbe dubitato? Colpisce, piuttosto, la ferma consapevolezza di come la medicina moderna si sia incanalata in un filone estremamente intricato ma indispensabile, che ambisce a ricondurre la complessità al soggetto e non il soggetto a una generalizzazione categoriale.

Tra quelle vetrate, nella splendida cornice di San Diego, medicina moderna e futura vengono fatte convergere da tutto il mondo, creando uno spirito di comunità internazionale che trae il meglio dalla diversità per perseguire un obiettivo comune: fare la differenza nella vita dei pazienti tutti, oggi e domani.

## BIOLOGICI, NUOVA FRONTIERA PER LA TERAPIA DELL'ASMA BRONCHIALE

**Claudio Micheletto<sup>1</sup>**

Il Congresso annuale dell'American Thoracic Society 2018 ha confermato quanto il trattamento biologico dell'asma grave sia di grande attualità. Il programma prevedeva infatti numerose sessioni su questo argomento, che hanno confermato l'utilità di questo nuovo approccio farmacologico per l'asma grave. I farmaci biologici rappresentano innanzitutto una opportunità culturale, ci ricordano che l'asma

non è un'unica malattia, che lo specialista pneumologo è chiamato, prima di intraprendere questo trattamento, a una precisa definizione diagnostica, alla verifica di eventuali comorbidità, al controllo della corretta gestione della terapia inalatoria.

Le quattro più importanti società pneumologiche a livello mondiale (European Respiratory Society, American Thoracic Society, Japanese Respiratory Society e Canadian Respiratory Society) hanno organizzato un affollatissimo simposio congiunto (*Severe asthma: rationalizing targeted therapeutics*), nel corso del quale è stato ribadito che la prevalenza dell'asma grave è stimata tra il 5 ed il 10% dei soggetti asmatici. Sally Wenzel ha poi introdotto l'argomento (*Overview of severe asthma*), evidenziando che esistono varie definizioni dell'asma grave. Quella più accreditata identifica come asma grave quel sottogruppo di pazienti asmatici che, per raggiungere il controllo della sintomatologia asmatica, necessita di terapia inalatoria massimale (steroidi inalatori a dosaggio elevato associato a un secondo agente farmacologico, generalmente i broncodilatatori a lunga durata d'azione) con o senza aggiunta di steroidi assunto per via generale. Nonostante l'alto dosaggio degli steroidi inalatori, una quota di questi pazienti può comunque presentare sintomi asmatici con frequenti riacutizzazioni, che compromettono significativamente la qualità di vita del paziente e causano un impatto molto rilevante anche in termini di costi sanitari.

Negli ultimi anni, nuove opzioni terapeutiche si sono aggiunte, o stanno per aggiungersi, per la gestione dell'asma grave (*Step 4 e 5 delle linee guida GINA*) con l'obiettivo di:

- ridurre le riacutizzazioni;
- migliorare la funzionalità respiratoria;

<sup>1</sup> UOC di Pneumologia, Ospedale Mater Salutaris, Legnago (VR), [claudio.micheletto@aulss9.veneto.it](mailto:claudio.micheletto@aulss9.veneto.it)

## ATS 2018: ITALIAN SPEAKING SESSION

### with endorsement



**A I P P O**  
ASSOCIAZIONE  
I T A L I A N A  
P N E U M O L O G I  
O S P E D A L I E R I



Dal 18 al 23 maggio si è svolta a San Diego, in California, l'edizione 2018 dell'ATS Conference.

Nell'ambito dell'evento, il 19 maggio, si è tenuta per la prima volta una sessione italiana, molto apprezzata dai medici italiani presenti. La partecipazione, considerata la novità dell'iniziativa e che non era nel programma ufficiale del Congresso, è stata buona con la presenza di circa 120 pneumologi.

L'endorsement delle 3 Società Italiane con i loro Presidenti Venerino Poletti, Giorgio Piacentini e Stefano Nardini, ha portato una visibilità ampia della pneumologia italiana all'ATS.

La sessione è stata moderata da Giovanni Rossi e Andrew R. Colin.

Il primo relatore è stato Giovanni Viegi che ha affrontato il tema dell'**epidemiologia delle malattie respiratorie**. La relazione ha sollevato molti aspetti interessanti, come a esempio la correlazione tra fattore urbano e inquinamento ed incremento significativo del rischio di asma e tosse; oppure che la reattività bronchiale è più diffusa nella popolazione femminile ed inoltre legata alla vita in ambiente urbano; infine che l'obesità, i disordini psichici e la scarsa aderenza alla terapia sono fattori di rischio per la riaccutizzazione asmatica.

A seguire, Renato Cutrera ha affrontato il mondo problematico della **transizione per i pazienti pediatrici con patologia respiratoria che diventano adulti**. Nella pneumologia dell'adulto spesso non vi è una approfondita conoscenza degli aspetti più caratteristici della patologia pediatrica e le strutture della pneumologia dell'adulto sono solitamente poco adatte ad accogliere il paziente adolescente. Dall'altro lato, il pediatra pneumologo spesso non comprende l'importanza del momento della transizione e vi è purtroppo tuttora mancanza di un *training* adeguato. Nell'ambito della tematica della transizione si è evidenziata anche l'importanza della presenza di un *team* multidisciplinare, sia in ambito pediatrico che nel mondo dell'adulto.

Il terzo relatore è stato Fernando Martinez che ha parlato delle **origini precoci dell'asma bronchiale e della COPD**, facendo emergere che la funzionalità polmonare già dei primi mesi di vita rispecchia quella dell'età adulta, ma sembra anche essere correlata allo sviluppo di comorbidità respiratorie, cardiovascolari e metaboliche. Inoltre lo sviluppo della BPCO dell'adulto trova le sue origini anche nell'esposizione al fumo passivo in età pediatrica, nella presenza di *wheezing* nei primi anni di vita e nel basso peso alla nascita.

Questa relazione è stata l'introduzione alla successiva tenuta da Claudio Micheletto che ha sviluppato l'**overlap tra asma allergico e la BPCO e l'importanza della fenotipizzazione** del soggetto asmatico (neutrofilia, flogosi sistemica, eosinofilia) e della personalizzazione della terapia.

Mario Polverino ha affrontato l'argomento delle **OSAS e obesità**, problema sempre più diffuso nei pazienti pediatrici e in quelli adulti. L'argomento delle OSAS è stato affrontato anche valutando le alterazioni sistemiche associate al quadro respiratorio come quelle metaboliche e cardiovascolari.

L'ultimo relatore è stato Enrico Lombardi che ha presentato la **funzionalità respiratoria nei pazienti scarsamente collaboranti**. Uno degli aspetti più critici è che i criteri delle PFR a oggi in uso sono impossibili nel bambino prescolare e pertanto vanno trovate delle possibili soluzioni quali l'utilizzo di incentivi pediatrici come video o immagini (anche se spesso non sufficienti). Diversamente vanno utilizzate altre tecniche per lo studio della funzionalità respiratoria o bisogna cambiare le "regole" per l'interpretazione dei risultati (per esempio non usare il valore del FEV<sub>1</sub> o ridurre il numero di spirometrie necessarie).

Saranno utili pareri e suggerimenti dei partecipanti e di tutti noi, per capire se ripetere il prossimo anno l'esperienza e come migliorarla.

- migliorare la qualità di vita;
- sostituire lo steroide sistemico con farmaci parimenti efficaci ma meglio tollerati.

Questi obiettivi sono particolarmente importanti. Le riacutizzazioni possono essere anche gravi, tanto da richiedere l'ospedalizzazione, ma comunque incidono negativamente sulla vita dei pazienti, che sono costretti a seguito di una crisi asmatica a perdere giorni di lavoro e giorni di scuola per i più giovani. Il miglioramento della funzionalità respiratoria è cruciale, con buoni parametri di funzionalità respiratoria le persone asmatiche possono condurre una vita assolutamente normale.

La ricerca ha prodotto in particolare delle nuove opportunità terapeutiche per l'asma grave allergico e per l'asma grave eosinofilo. Nel primo caso di tratta di soggetti allergici che, nonostante una corretta terapia inalatoria, presentano uno scarso controllo della malattia, tanto da dover ricorrere frequentemente all'uso dei cortisonici sistemici. Nel secondo caso rientrano i pazienti che hanno una persistente eosinofilia, hanno cioè i valori degli eosinofili sempre elevati, misurabili sia su sangue (con l'emocromo) che sulle secrezioni bronchiali (sia con la metodica dello sputo indotto che dell'ossido nitrico esalato). Questi soggetti possono avere gli eosinofili costantemente elevati indipendentemente dalla presenza o meno dell'allergia.

Omalizumab è stato il primo anticorpo monoclonale a disposizione degli pneumologi, in grado di bloccare le IgE libere, gli anticorpi responsabili dell'allergia, impedendo che si leghino ai recettori presenti sui mastociti e sui basofili. I complessi IgE-omalizumab così formati vengono rimossi per fagocitosi e le concentrazioni sieriche di IgE libere si riducono del 95-99% en-

tro pochi giorni dalla somministrazione. Nell'arco di alcune settimane, l'omalizumab diminuisce, inoltre, il numero di cellule della sottomucosa bronchiale che legano le IgE e la densità dei recettori per le IgE sulla superficie dei basofili, dei mastociti e delle cellule dendritiche cutanee che presentano l'antigene. L'omalizumab riduce anche la concentrazione degli eosinofili nell'escreato.

Nel corso della sua relazione (*Targeting ILS in severe asthma: the ligand or the receptor*) il professor Parameswaran Nair, dell'Università Mc Master di Hamilton, ha poi parlato dei farmaci che sono in grado di interagire con l'interleuchina-5 (IL-5). IL-5 è la citochina principale responsabile per la crescita e la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1, kappa), il cui obiettivo è l'interleuchina-5 (IL-5) umana, per la quale ha una elevata affinità e specificità. Mepolizumab inibisce l'attività della IL-5 bloccandone il legame al recettore sulla superficie delle cellule degli eosinofili. Mepolizumab inibisce, di conseguenza, il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili. L'effetto è pertanto quello di ridurre drasticamente gli eosinofili, che sono la causa dell'infiammazione asmatica in questa tipologia di pazienti. A seguito di una dose di 100 mg somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, la conta geometrica media degli eosinofili nel sangue si è ridotta da un valore basale di 290 cellule/ $\mu$ L a un valore di 40 cellule/ $\mu$ L alla settimana 32, una riduzione dell'84% rispetto a placebo. L'entità della riduzione è stata osservata entro 4 settimane di trattamento. Anche il reslizumab ha come obiettivo te-

rapeutico la IL-5. Reslizumab è infatti un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG4, κ) che si lega specificamente all'IL-5 e interferisce con il legame dell'IL-5 con il suo recettore sulla superficie cellulare. Reslizumab si lega all'IL-5 e ne blocca la funzione biologica; di conseguenza, si ottiene una riduzione della sopravvivenza e dell'attività degli eosinofili.

Nel corso della sua relazione, il Prof. Nair ha poi evidenziato il meccanismo differente per benralizumab, che ha la medesima indicazione, vale a dire l'asma severa eosinoflica, ma con diverso meccanismo. Si lega infatti alla sub-unità alfa del recettore umano per IL-5, con alta affinità e specificità, favorendo rapidamente la deplezione degli eosinofili. Negli studi clinici, benralizumab ha dimostrato di ridurre in modo significativo il tasso delle riacutizzazioni annue, un rapido miglioramento della funzionalità respiratoria, ed una consistente riduzione media giornaliera dei corticosteroidi orali, con un profilo complessivo sugli eventi avversi simile a quello del placebo.

Nel successivo simposio serale, il Prof. Mario Castro ha infine presentato i dati relativi a dupilumab, un anticorpo monoclonale progettato per inibire i segnali dell'interleuchina-4 (IL-4) e dell'interleuchina-13 (IL-13), due importanti proteine di segnalazione che contribuiscono a scatenare risposte infiammatorie sostenute dai linfociti T-helper 2. Due pubblicazioni del *New England Journal of Medicine*, uscite in contemporanea al congresso, hanno dimostrato come dupilumab abbia portato un significativo miglioramento della funzionalità respiratoria, diminuito la dipendenza da corticosteroidi orali e ridotto in modo significativo il rischio di gravi riacutizzazioni.

Oltre all'indicazione per asma grave eosinoflica, dupilumab ha già ricevuto l'autorizzazione dall'Agenzia Europea dei Medicinali per il trattamento di adulti con dermatite atopica da moderata a grave, candidati alla terapia sistemica.

Molti farmaci, con indicazioni molto simili; toccherà ora agli Pneumologi nella pratica clinica definire con precisione il profilo dei pazienti candidati ad un trattamento biologico.

## A SAN DIEGO PER L'ATS: "TOCCATA E FUGA"

**Venerino Poletti<sup>1</sup>**

A San Diego di nuovo. E sempre per l'ATS. Arrivo nel tardo pomeriggio. Il clima non è estivo come era sempre stato nelle precedenti occasioni ma la città è sempre accogliente. Devo confessare che San Diego mi piace più di San Francisco, forse per il fatto che è sull'oceano o forse perché più tranquilla. Sono alloggiato in un albergo nel Gaslamp Quarter. Alla sera cena con amici e colleghi e poi il giorno dopo, il sabato, subito al lavoro: le linee guida sulla diagnosi della Sarcoidosi. Il *meeting* dura tutta la giornata. Discussione proficua con i clinici e confronto con i metodologi sempre stimolante. Solo un breve intermezzo – circa a metà – per portare i saluti al *meeting* "italiano": il primo organizzato da AIPO, SIP/IRS e SIMRI sulla patologia respiratoria cronica. Rivedo Giovanni Rossi con cui

<sup>1</sup> Dipartimento Malattie dell'Apparato Respiratorio e del Torace, Ospedale GB Morgagni, Forlì (I); Aarhus University (DK); Presidente Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), *venerino.poletti@gmail.com*

abbiamo percorso un lungo tratto di vita professionale e di amicizia. Alla sera cena messicana. Il *jet lag* non è particolarmente fastidioso quest'anno per cui riesco ad andare a dormire e a svegliarmi in ore accettabili. Poi arriva il giorno del confronto. *Pro & Con* sulla biopsia transbronchiale con criosonda nella diagnosi delle pneumopatie diffuse. Moderatore Ganesh Raghu e mio *opponent* Atul Metha. La sala è piena (faccio un conto approssimativo, circa 500 persone). In prima fila molti degli esperti internazionali sulle pneumopatie diffuse (Wells, Costabel, Crestani, Cottin, Kolb e tanti altri). Vedo anche amici italiani.

Le due relazioni mostrano come l'esperienza europea e quella americana siano molto diverse. In Europa la padronanza delle metodiche broncoscopiche appare più consolidata. L'utilizzo del broncoscopio rigido è pratica clinica in molti Centri mentre negli Stati Uniti è riscontrabile solo in pochi. Tutto ciò si appalesa anche da come si affrontano le possibili complicanze dopo criobiopsia. Molte sono le domande sulle complicanze, sul confronto con la biopsia chirurgica, sugli aspetti anatomopatologici identificabili con confidenza in prelievi grandi ma significativamente più piccoli rispetto ai prelievi chirurgici. È stata una bella discussione e mi pare un passo ulteriore nel far comprendere come questa metodica possa rappresentare una valida alternativa alla chirurgia nella maggioranza dei casi. E comunque come sempre il confronto è passaggio nodale per migliorarsi. Quest'anno vado proprio di corsa (purtroppo come succede sempre più spesso negli ultimi tempi). Saluto Ganesh, Atul, Athol e tutti gli amici e raggiungo l'aeroporto. È stato un viaggio molto breve (tre giorni) ma ne valeva la pena. Già è tempo di pensare a Parigi ed al Congresso dell'European Respiratory Society.

## NOTE PERSONALI SUL CONGRESSO ATS 2018 A SAN DIEGO (USA)

### Giovanni Viegi<sup>1</sup>

Anche il Congresso di quest'anno, nonostante come sempre molto innovativo ed importantissimo per i cultori della materia pneumologica, mi è parso molto meno frequentato rispetto a quello dell'European Respiratory Society.

Tuttavia, la partecipazione italiana è stata più visibile.

Vi è stata, per la prima volta, una sessione in lingua italiana, organizzata dalle principali Società Scientifiche pneumologiche dell'adulto e del bambino, tenutasi nel pomeriggio di sabato 19 maggio.

Gli organizzatori mi hanno fatto la cortesia e l'onore di invitarmi ad aprire la sessione con una relazione sull'epidemiologia delle malattie respiratorie che mi ha consentito di fare un *excursus* sui principali risultati ottenuti negli ultimi 40 anni dalle indagini epidemiologiche respiratorie organizzate e condotte in Italia dal CNR (IFC, Pisa; IBIM, Palermo). È emerso chiaramente il contributo fisiopatologico all'avanzamento delle conoscenze pneumologiche in Italia da parte di queste ricerche che, al contrario di quanto ritenuto e detto sottovoce da qualche "detrattore", non si sono limitate a fornire "numeri" (pur sempre essenziali per le conoscenze e le politiche sanitarie), ma hanno ipotizzato i meccanismi alla base di fenomeni fisiologici quali l'invecchiamento della funzione polmonare (es. cause di declino della capacità di diffusione

<sup>1</sup> Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare "Alberto Monroy", CNR, Palermo, *giovanni.viegi@ibim.cnr.it*

alveolo-capillare di CO) o la differenza di genere nell'iperreattività bronchiale aspecifica. Tali ricerche hanno poi aggiunto preziose informazioni (da campioni di popolazione generale indagati con questionari, prove di funzione respiratoria, reattività bronchiale aspecifica) alle conoscenze di epidemiologia ambientale, in genere basate sui soli dati statistici sanitari di routine.

Purtroppo, non ho potuto seguire il resto della sessione italiana perché impegnato, dalla mattina fino a metà pomeriggio, in un *workshop* ATS che avevo proposto lo scorso anno all'interno del Planning Committee dell'Assembly Environment, Occupation and Population Health, di cui ho fatto parte fino a quest'anno.

Il *report* del *workshop* sarà pubblicato in *Annals of the ATS* nel giugno 2019.

Mi auguro che possa essere disseminata pure in Italia, tra le Società Scientifiche, le Associazioni dei Pazienti, i decisori politici, anche attraverso il GARD ed il Ministero della Salute.

## UPDATE PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELL'IPF DALL'ATS ANNUAL CONFERENCE 2018

**Lorena Mercante<sup>1</sup>**  
**Mauro Mangiapia<sup>1</sup>**

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una specifica forma di polmonite interstiziale di causa sconosciuta.

Il tipico paziente affetto da fibrosi è maschio di età superiore ai 60 anni, ex fumatore che presenta insidiosa insorgenza di tosse, dispnea da sforzo, evidenza obiettiva di crepitii bibasali e radiologica di fibrosi nei lobi inferiori. Raramente i pazienti si presentano all'esordio con un quadro acuto di malattia. È possibile riscontrarla anche in pazienti di mezza età specialmente in quelli a rischio per forme familiari e con fattori genetici predisponenti.

Il declino funzionale associato alla malattia interferisce con le attività della vita quotidiana portando a una progressiva perdita dell'autonomia del paziente e a un peggioramento della qualità di vita.

Nel corso del recente congresso dell'American Thoracic Society, tenutosi a San Diego, è stata presentata dal Prof. Ganesh Raghu l'anticipazione delle nuove linee guida sulla diagnosi e il trattamento dell'IPF approvate da ATS, JRS e ALAT (non ancora pubblicate, in corso approvazione dall'ERS) incentrando l'attenzione su:

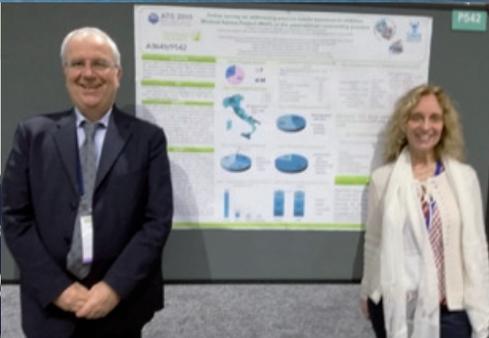
- criteri diagnostici;
- ridefinizione del *pattern* di fibrosi polmonare idiopatica;
- *screening* per esposizione ambientale e lavorativa;
- *screening* per patologie del tessuto connettivo;
- interventi diagnostici quali: BAL, biopsia chirurgica, biopsia transbronchiale, criobiopsia, discussione multidisciplinare, *biomarkers* sierici.

In accordo con le linee guida recenti si è confermata la necessità di escludere cause note di interstiziopatia quali esposizione occupazionale e ambientale, patologie del tessuto connettivo e tossicità da farmaci, a cui deve necessariamente associarsi la presenza alla HRTC di *pattern* UIP o la

<sup>1</sup> Ambulatorio di Interstiziopatie Polmonari, S.C. Pneumologia U, Dipartimento Cardiovascolare e Toracico, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, [mmangiapia@cittadellasalute.to.it](mailto:mmangiapia@cittadellasalute.to.it)

# ATS 2018

Where today's science  
meets tomorrow's care™



DO I HAVE  
**BURN OUT?**  
TAKE THE QUIZ



concordanza del reperto radiologico con il reperto anatomopatologico in pazienti sottoposti a campionamento biotico a favore di una diagnosi di UIP.

Rispetto alle linee guida del 2011 attualmente in uso<sup>1</sup> è stata proposta una revisione dei criteri radiologici e istopatologici del *pattern* UIP identificando quattro categorie diagnostiche che possono essere riassunte in *pattern* UIP, UIP probabile, indeterminato e diagnosi alternativa.

Rispetto alle linee guida attuali, nella valutazione radiologica del quadro UIP, è stata data una minore rilevanza alla presenza di *honey combing*; sono state invece incluse possibili varianti quali la presenza di bronchioloectasie e bronchiectasie da trazione, una distribuzione asimmetrica delle alterazioni, la presenza di opacità a vetro smerigliato di grado lieve, di reticolazioni intraparenchimali e di ossificazione polmonare.

La presenza di altri tipi di alterazioni radiologiche pone indicazione ad un approfondimento biotico del parenchima polmonare.

La scelta della tecnica di campionamento rimane un elemento di discussione aperto; in particolare l'argomento maggiormente dibattuto è l'indicazione alla criobiopsia. L'assenza di un approccio standardizzato, la percentuale di resa diagnostica (nel 20% dei casi non dirimente) e la percentuale di eventi avversi (emorragia e pneumotorace) non omogenea tra i vari centri ne limitano la diffusione quale tecnica diagnostica.

Il lavaggio broncoalveolare assume nuovamente un ruolo di primo piano in quanto consente l'analisi cellulare nelle forme in cui la diagnosi di UIP non sia definita.

Una enfasi particolare viene posta sul consulto multidisciplinare (MDD). I benefici dell'MDD sono maggiori nel caso di

quadri i cui elementi diagnostici non siano patognomonici per UIP. I consulenti maggiormente coinvolti sono: pneumologi, radiologi e anatomopatologi (e in alcuni casi reumatologi).

Nonostante i tentativi di individuazione di *biomarkers* sierici per la diagnosi e il monitoraggio della malattia (mMMP-7, SPD, CCL-18, KL-6), si è evidenziato un numero elevato di falsi positivi e falsi negativi pertanto non ne viene raccomandato il dosaggio per distinguere la IPF dalle altre ILD.

La correlazione tra la diagnosi radiologica e anatomopatologica mantiene la sua focalità pur con qualche differenza rispetto al passato.

Attualmente due sono i farmaci approvati per la terapia della fibrosi polmonare idiopatica, pirfenidone e nintedanib.

Sono attualmente in corso *trials* clinici sull'utilizzo di vasodilatatori polmonari (in particolare il sildenafil) nelle forme avanzate di fibrosi polmonare idiopatica in trattamento con farmaci antifibrosanti in presenza o meno di ipertensione polmonare, sull'utilizzo di farmaci antifibrosanti nella CPFE (fibrosi polmonare + enfisema) e nella sclerosi sistemica progressiva e sulla terapia combinata dei farmaci attualmente in commercio per il trattamento della IPF.

## Bibliografia

- 1) RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, ET AL.; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. *An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline.* Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3-19.

**FDA**

## La FDA propone livelli più bassi di nicotina nelle sigarette

**GREGORY TWACHTMAN**

*Frontline Medical News*

I livelli di nicotina nelle sigarette potrebbero subire una significativa riduzione in base alle opzioni regolatorie che la Food and Drug Administration sta considerando.

Le sigarette “sono l’unico prodotto di consumo legale che, quando utilizzato come previsto, uccide la metà di tutti gli utilizzatori a lungo termine”, ha detto il Commissario FDA Scott Gottlieb, MD, in una dichiarazione che ne ha annunciato l’impegno.

L’agenzia sta richiedendo osservazioni su una proposta di regolamento riguardante “un possibile livello massimo di nicotina che risulterebbe adeguato alla protezione della salute pubblica, alla luce delle evidenze scientifiche sulle proprietà assuefacenti della nicotina nelle sigarette”. Un preavviso della proposta di regolamentazione è stato pubblicato online il 15 marzo e nel Registro Federale il 16 marzo.

La FDA sta richiedendo, inoltre, osservazioni su diverse altre aree per contribuire a informare gli eventuali interventi normativi in corso, fra cui, valutare se il nuovo standard con un livello più basso di nicotina debba essere implementato subito o con un approccio graduale, se la FDA debba specificare ai produttori un metodo da utilizzare per rilevare i livelli di nicotina nei loro prodotti e se è tecnicamente ottenibile il livello più basso proposto.

L’agenzia sta richiedendo osservazioni sui potenziali effetti inattesi legati alla riduzione della quantità di nicotina nelle sigarette, come il passaggio ad altri prodotti combustibili del tabacco compresi i sigari in associazione o come sostituti dell’utilizzo delle sigarette, l’aumento del numero di sigarette fumate o la ricerca di nicotina equivalente in forme di tabacco non combustibili.

Al momento, la FDA non sta proponendo un determinato livello di nicotina. Sebbene il preavviso richieda nello specifico “i vantaggi dei livelli di nicotina come 0,3 - 0,4 e 0,5 mg di nicotina/g di carica di tabacco”, non sta affermando che questo sia il range da prendere in considerazione.

Mitch Zeller, Direttore del FDA Center for Tobacco Products, ha dichiarato du-

*PNEUMORAMA* offre ai suoi lettori *News from the college* tratto dal numero di aprile 2018 di **CHEST Physician**, pubblicazione mensile dell’American College of Chest Physicians.  
*Traduzione a cura di Stefano Picciolo.*



Dana Thompson

rante la conferenza stampa del 15 marzo: “altrimenti potrebbe essere pregiudicata una possibile regolamentazione o un determinato livello, per tale motivo, è stata formulata una proposta avanzata di regolamentazione, tuttavia condividiamo tutta la scienza di cui siamo a conoscenza ed esaminiamo gli studi che sono stati fatti finora nel tentativo di trovare qual è il giusto livello”.

Egli ha anche affermato che la FDA mira ad assicurarsi che il livello sia abbastanza basso in modo tale che non possa essere compensato dal fumare di più o inalare più a fondo e trattenere il respiro, proprio come i fumatori facevano quando fumavano sigarette “light” nel mercato non regolato.

Mr. Zeller ha dichiarato che la richiesta di commenti su quei determinati livelli si basa sulle evidenze scientifiche esposte nel preavviso, ma non anticipa necessariamente lo standard che sarà fissato.

Gli esperti della FDA, in un brano pro-

spettico pubblicato il 15 marzo sul *New England Journal of Medicine*, hanno scritto che dalla drastica riduzione della quantità di nicotina nelle sigarette ci si aspetta di ridurre significativamente non solo il numero di persone assuefatte alle sigarette, ma anche gli effetti negativi sulla salute a causa della dipendenza dalla nicotina (doi: 10.1065/NEJMSr1714617).

Benjamin J. Apelberg, PhD, Direttore della Division of Population Health Science, Office of Science, e i suoi colleghi all’interno del FDA Center for Tobacco Products hanno scritto nel report: “i nostri risultati dimostrano che diminuire i livelli di nicotina nelle sigarette ha il potenziale di ridurre sostanzialmente l’enorme carico di morti e le malattie legate al fumo”.

Il modello per la realizzazione di una politica di livelli più bassi di nicotina suggerisce che la prevalenza del fumo si ridurrà da una mediana di 12,8% nello scenario basale a una mediana del 10,8% entro un anno dall’implementazione, con un incremento legato alla cessazione del fumo.

“Stimiamo che circa 5 milioni di fumatori aggiuntivi smetteranno di fumare entro un anno dopo l’implementazione della politica ipotetica”, hanno scritto il Dr. Apelberg e i suoi colleghi. “Per il 2060, la prevalenza del fumo scenderà dal 7,9% nello scenario basale all’1,4% nello scenario della politica”.

Essi hanno osservato che la loro analisi si basa su un livello di nicotina che è “così basso che non ci sarà abbastanza nicotina disponibile nel tabacco delle sigarette tale da sostenere la dipendenza dei fumatori”.

*gtwachtman@frontlinemedcom.com*



Società Italiana di Tabaccologia

# XIV CONGRESSO NAZIONALE

FIRENZE  
8-9 NOVEMBRE 2018  
Hotel AC Firenze

# T A B A G I S M O

## SCENARI IN MOVIMENTO

SEGRETERIA SCIENTIFICA



COORDINAMENTO SCIENTIFICO E PROVIDER ECM



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA





**sintex**  
EDITORIA

editoria@sintexservizi.it



Trimestrale per professionisti dell'area pneumologica, strumento di formazione e aggiornamento multidisciplinare



Trimestrale di informazione, prevenzione e benessere, rivolto prevalentemente al cittadino/paziente, quale strumento di educazione a un corretto stile di vita



Rivista trimestrale di SITAB dedicata allo studio del tabagismo e delle patologie fumo-correlate



Rivista scientifica a elevato interesse clinico che pubblica in lingua italiana una selezione di articoli della prestigiosa rivista internazionale Chest

Una realtà dinamica e qualificata che crede nella sinergia delle competenze

**IL SAPERE SCIENTIFICO  
COME FONTE DI AZIONE  
SINERGICA**

**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

+39 02 66703640 - azienda@sintexservizi.it - www.sintexservizi.it

SEGUICI SU

