



- 18** **Aspirina in prevenzione primaria: la fine della saga?**  
A. Sacchetta
- 46** **Il ruolo educativo dell'infermiere nel paziente con insufficienza respiratoria cronica**  
M. Di Capua
- 50** **Nutrizione, attività fisica e patologie respiratorie**  
A. Bruno, E. Pace, G. Insalaco
- 57** **Quale senso ha il Giuramento di Ippocrate in questo inizio del XXI secolo che noi chiamiamo "post-modernità"?**  
F. M. Zambotto
- 62** **Pneumorama in FAD** **Commenti della letteratura internazionale**  
M. Malerba, L. Bianchi, A. Nicolini



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



### **Vibroflow®**

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®**

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>®**

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.

### **AirPro3000Plus®**

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 93 | Inverno 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 gennaio 2019*

**[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>

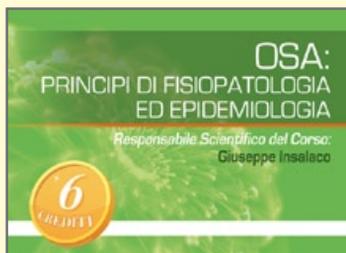
**Obiettivo formativo:** Linee guida, protocolli, procedure

**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>	Una Pneumologia d'avanguardia E.M. Cini, G. Insalaco .....	5
<b>CHIRURGIA TORACICA</b>	Dimissione "Fast-Track spinta" vs. dimissione "Fast-Track classica" A. Arbore, M. Cortale, M. Grassi, S. Lovadina .....	7
<b>PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA</b>	L'emottisi: il ruolo dello pneumologo interventista M.G. Covesnon, C. Simonassi .....	10
<b>MALATTIE INFETTIVE</b>	Aspetti radiologici delle bronchiectasie S.C. Zucchetti, A. Pesci .....	14
<b>MEDICINA INTERNA</b>	Aspirina in prevenzione primaria: la fine della saga? A. Sacchetta .....	18
<b>ONCOLOGIA</b>	Lo stadio localmente avanzato: pneumologo, oncologo e radioterapista Uno per tutti e tutti per uno M. Bungaro, M. Miele, G. Schiavone .....	22
<b>RADIOLOGIA ECOGRAFIA</b>	Ecografia nel versamento pleurico: siamo arrivati al <i>gold standard</i> ? A. Zanforlin .....	26
<b>DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO</b>	L'importanza dello scarico dati per ottenere una "buona ventilazione domiciliare" A. Mattei, L. Focaraccio, M. Bellocchia, C. Chiappero .....	29
<b>MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE</b>	Meccanismi di cortico-resistenza nelle patologie respiratorie croniche ostruttive M. Ferraro, A. Verduri, E. Pace .....	35
<b>INSUFFICIENZA RESPIRATORIA</b>	Il posizionamento dell'ossigenoterapia ad alti flussi umidificati nella gestione del paziente respiratorio critico E. Sirignano .....	39
<b>PEDIATRIA</b>	Novità dal XXII Congresso Nazionale della SIMRI N. Ullmann .....	43
<b>LA VOCE DELL'INFERMIERE</b>	Il ruolo educativo dell'infermiere nel paziente con insufficienza respiratoria cronica M. Di Capua .....	46
<b>ARGOMENTI DI... Nutrizione e qualità di vita</b>	Nutrizione, attività fisica e patologie respiratorie A. Bruno, E. Pace, G. Insalaco .....	50
<b>ARGOMENTI DI... Ricerca e farmaci</b>	BPCO, arriva in Italia, in un unico inalatore, la prima tripla associazione fissa in formulazione <i>extrafine</i> C. Finotti .....	54
<b>NOTE DI BIOETICA</b>	Quale senso ha il Giuramento di Ippocrate in questo inizio del XXI secolo che noi chiamiamo "post-modernità"? F.M. Zambotto .....	57
<b>PNEUMORAMA IN FAD</b>	Commenti della letteratura internazionale M. Malerba, L. Bianchi, A. Nicolini .....	62



## E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria.

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

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

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

**Astral™**

[www.resmed.com](http://www.resmed.com) [infoitaly@resmed.com](mailto:infoitaly@resmed.com)



**ResMed**

# Una Pneumologia d'avanguardia

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

Si è chiuso un anno italiano difficile, in cui i cittadini italiani si sono affidati alla buona volontà e al buon senso, quel che rimane, dei nostri uomini politici affinché si recuperasse la dignità del nostro impareggiabile Paese e con essa la speranza, finalmente, di avviare una ripresa verso un futuro più roseo per tutti.

Da un punto di vista scientifico è stato un anno pneumologico in cui le principali novità si sono mosse sul versante delle cure avanzate per le malattie rare (fibrosi polmonare, fibrosi cistica) e per le forme refrattarie dell'asma bronchiale. I nuovi farmaci in campo sono sempre più orientati a curare i "tratti" con cui si presentano le malattie, cioè quelle varianti specifiche che, basate sullo sviluppo di peculiari meccanismi patogenetici, indirizzano la cura sempre più e meglio

in maniera personalizzata.

È stato anche l'anno del lancio sul mercato della "triplice terapia" per i pazienti con BPCO. Non che si tratti di una novità in senso assoluto, ma l'idea di associare in un unico inalatore pre-dosato le tre componenti farmacologiche utilizzabili per la terapia, individuando, meglio di quanto si faceva un tempo, i pazienti candidati e suscettibili, sembra incontrare generale interesse nel nostro mondo, come certificano le prove di efficacia documentate dagli studi clinici a supporto. Di questo, in particolare, si parla nella nuova rubrica "Argomenti di..." dedicata, in questo numero di *Pneumorama* e in parte, a "Ricerca e farmaci".

Come di consueto la rivista è ricca di spunti per un aggiornamento e una riflessione da parte dei lettori, di quelli fedeli, ma anche di quelli nuovi e curiosi che si spera di aver raggiunto in maggiore numero dopo la svolta editoriale e, con essa, la scelta strategica di questo anno 2018.

<sup>1</sup> Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, U.O.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio, A.O.U. 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, fra gli altri contributi, l'articolo sul ruolo dello pneumologo interventista di fronte allo scenario clinico, spesso drammatico, della emottisi e una riflessione di bioetica sul significato del Giuramento di Ippocrate al giorno di oggi. Vale oggi come allora? Vale per i giovani laureati dei tempi attuali come per quelli della nostra generazione che fra quelle parole erano certamente più avvezzi a ricercare e scoprire il senso della propria professione?

Consigliamo, inoltre, di approfondire, attraverso la lettura di altri due contributi qui presenti e che offrono spunto di riflessione professionale, l'utilità di due strumenti che la tecnologia, negli anni recenti, ha messo a disposizione dello pneumologo e di cui non si può fare più a meno. Ci riferiamo al ruolo dell'ecografia del torace come strumento di pronto im-

piego (fra le altre opzioni) per l'approccio diagnostico nel versamento pleurico e al sempre più ampio campo di utilizzo del cosiddetto dispositivo HFO per l'erogazione dell'ossigeno ad alto flusso nei delicati scenari clinici rappresentati dalle sindromi ipossiemiche.

L'offerta FAD, che come di consueto prende spunto dalla letteratura internazionale recente, anche in questo fascicolo può consentire agli interessati di garantirsi alcuni punti dei crediti ECM richiesti annualmente ai professionisti della Sanità.

In attesa di entrare nel vivo di questo inizio d'anno nuovo, non resta che unirci al coro di auguri con la speranza di un 2019 ricco di soddisfazioni, felicità e, soprattutto, salute per 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.**

# Dimissione “*Fast-Track* spinta” vs. dimissione “*Fast-Track* classica”

**Alessia Arbore<sup>1</sup>**  
**Maurizio Cortale<sup>1</sup>**  
**Michela Grassi<sup>1</sup>**  
**Stefano Lovadina<sup>1</sup>**

## Introduzione

L'ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) prevede il recupero rapido del paziente dopo un intervento chirurgico riducendo al minimo la risposta allo stress chirurgico, favorendo una ripresa funzionale precoce, una riduzione delle complicanze e una durata inferiore della degenza. L'ERAS include in sé il concetto di *Fast-Track* che prevede la dimissione dell'80% dei pazienti entro la IV giornata postoperatoria. In pratica, dal punto di vista della definizione, ai fini della *Fast-Track* è indifferente una dimissione in II o IV giornata postoperatoria purché sia rispettato il concetto di dimissione dell'80% degli operati<sup>1</sup>.

In letteratura sono analizzati gli *outcome* clinici della *Fast-Track*<sup>2,3</sup>, ma non i risultati

della percezione del paziente nei confronti di questa organizzazione. Di conseguenza, non esiste nemmeno una valutazione sulla graduazione di questa percezione rispetto alla dimissione nelle quattro giornate che comprendono il periodo postoperatorio della *Fast-Track*.

Abbiamo voluto approfondire il tema della percezione del paziente sulla base di diversi parametri, confrontando un gruppo con dimissione di tipo “*Fast-Track* classica” *versus* un gruppo con “*Fast-Track* spinta” ossia con dimissione in II giornata.

## Materiali e metodi

Da gennaio 2018 a luglio 2018, 66 pazienti della Chirurgia Toracica sono stati sottoposti a un intervento di resezione polmonare maggiore (lobectomie e resezioni atipiche). Di questi, 38 (57%) sono stati dimessi in regime di “*Fast-Track* spinta”, ovvero entro la II giornata postoperatoria, 22 (33%) in regime di *Fast-Track*, ovvero nella III-IV giornata postoperatoria e 6 sono stati dimessi dopo la IV giornata per l'insorgenza di complicanze.

Per dimettere i pazienti in “*Fast-Track* spinta” si è stabilito di dimetterli con tubo

<sup>1</sup> S.C. Chirurgia Toracica, ASUITS, Trieste  
Alessia Arbore: [elprado@alice.it](mailto:elprado@alice.it)

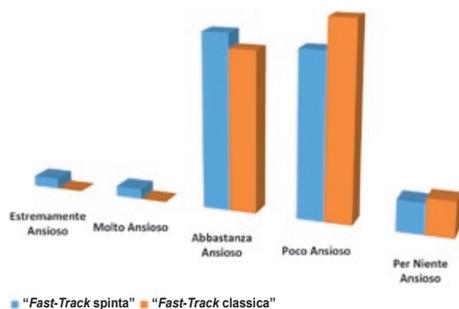
di drenaggio munito di valvola di Heimlich. La rimozione del drenaggio avveniva non più in reparto, ma in ambulatorio nella V giornata postoperatoria.

La scelta della rimozione del drenaggio nella V giornata derivava dalla constatazione che, in letteratura, le resezioni lobari praticate con “tecnica *fissureless*” permettono di eliminare le perdite aeree nella quasi totalità dei casi entro la V giornata<sup>4</sup>.

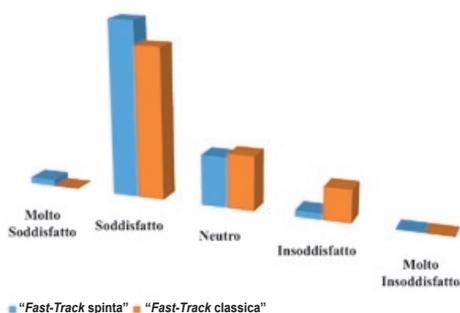
Come anticipato, l’aspetto clinico non è stato oggetto della nostra analisi confidando nei risultati di altri Autori che, seppur non in modo sistematico, hanno riportato ampi esempi sulla sicurezza clinica della dimissione in *Fast-Track*<sup>2,3</sup>.

I parametri confrontati tra “*Fast-Track spinta*” e “*Fast-Track classica*” sono stati molteplici (tutti ottenuti con intervista al paziente in post-dimissione), ma qui riportiamo solo quelli inerenti l’aspetto psicologico preoperatorio, la ripresa dell’attività quotidiana e l’opinione dello stesso paziente sul tema della dimissione precoce in generale. L’evidenza grafica dei risultati ottenuti con i due tipi di organizzazione è riportata in Figura 1 e 2.

## Risultati



**Figura 1.** Ansia preoperatoria nei pazienti della Chirurgia Toracica sottoposti a intervento di resezione polmonare maggiore.

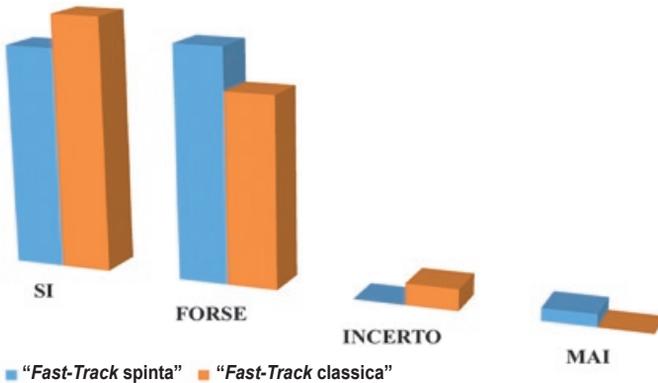


**Figura 2.** Ripresa dell’attività quotidiana nei pazienti oggetto di analisi nel confronto tra “*Fast-Track spinta*” e “*Fast-Track classica*”.

## Discussione

In linea generale non abbiamo riscontrato importanti variazioni tra uno o l’altro protocollo. Per esempio, a proposito della percezione dell’ansia preoperatoria, abbiamo rilevato in generale valori piuttosto bassi e non dissimili nell’uno o nell’altro gruppo. Sempre tra i due gruppi, la ripresa dell’attività quotidiana è risultata sovrapponibile così come l’atteggiamento nei confronti dell’accettazione di una dimissione precoce. Se da una parte, quindi, si potrebbe affermare che, per i parametri considerati, non esistano variazioni sostanziali per una dimissione in II piuttosto che in IV giornata, il risultato sul tema “Consigliereesti o meno la dimissione precoce” (Figura 3) impone però una maggiore riflessione. In effetti, sembrerebbe che solo il 50% della popolazione operata raccomanderebbe, in modo convinto, una dimissione precoce.

Per quanto riguarda il solo aspetto di un ricorso a una dimissione in II giornata è chiaro che tale scelta comporti sia aspetti positivi sia negativi, dei quali si dovrebbe tener conto in funzione del loro diverso peso. Per esempio, il *discomfort* provato dal paziente dimesso a domicilio con drenaggio andrebbe confrontato, a nostro avviso, con i vantaggi derivanti dal ritorno a casa più pre-



**Figura 3.** Risultati ottenuti dai pazienti coinvolti nello studio rispetto alla tematica: "Consigliere-sti la dimissione precoce".

coce e quindi con una minore probabilità di infezioni e di stress postoperatorio.

### Conclusioni

Il tema della ridotta permanenza dei pazienti in ospedale è un argomento sempre attuale, derivante dalla dimostrata esperienza di molti Autori<sup>1-3</sup> per i quali una degenza breve non si associa a maggiori complicanze, ma anzi le riduce significativamente, soprattutto in termini di infezioni nosocomiali.

Dal punto di vista del chirurgo, la dimissione precoce rientra in una cultura generalizzata ormai accettata. Semmai è in discussione quanto precoce debba essere la dimissione accelerata.

Risulta dalla nostra analisi che il paziente operato in Chirurgia Toracica di resezioni maggiori può essere dimesso precocemente con una percezione dell'ansia preoperatoria e ripresa della capacità quotidiana sovrapponibile nei pazienti dimessi in II o III-IV giornata.

Tuttavia, sia che la dimissione avvenga in II sia che avvenga in III o IV giornata, per un'importante quota di pazienti la dimissione precoce non è ancora completamente accettata.

I principali limiti di questo studio derivano dal fatto di essere retrospettivo e di non aver utilizzato un osservatore indipendente per la rilevazione dei dati derivati dalle interviste. Il merito deriva dal fatto di aver sottolineato il ruolo importante della percezione da parte del paziente nei confronti di un'organizzazione sempre più dinamica.

### Bibliografia

- 1) KEHLET H, WILMORE DW. *Evidence-based surgical care and the evolution of Fast-Track surgery.* Ann Surg 2008; 248: 189-98.
- 2) CERFOLIO RJ, PICKENS A, BASS C, KATHOLI C. *Fast-tracking pulmonary resections.* J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 318-24.
- 3) MCKENNA RJ JR, MAHTABIFARD A, PICKENS A, ET AL. *Fast-tracking after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy, segmentectomy, and pneumonectomy.* Ann Thorac Surg 2007; 84: 1663-8.
- 4) GOMEZ-CARO A, CALVO MJR, LANZAS JT, ET AL. *The approach of fused fissures with fissureless technique decreases the incidence of persistent air leak after lobectomy.* Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 203-8.

# L'emottisi: il ruolo dello pneumologo interventista

**Maria Grazia Covesnon<sup>1</sup>**  
**Claudio Simonassi<sup>1</sup>**

L'emottisi, sanguinamento proveniente dalle vie aeree, può accompagnare differenti patologie dell'apparato respiratorio ed è un sintomo generalmente di grado lieve-moderato. Tuttavia, in una percentuale di pazienti variabile fra il 5 ed il 15%, la sua entità può essere tale da configurare la forma massiva, la cui drammaticità mette a dura prova le competenze dello pneumologo interventista, anche del più esperto.

Ad oggi non vi è ancora accordo circa il quantitativo di sangue emesso che possa definire il carattere massivo di tale sintomo. I valori indicati in letteratura oscillano dai 100 ai 1.000 ml nelle 24 ore di sangue. In assenza di valori di *cut-off* condivisi, i sanguinamenti maggiori possono anche essere definiti sulla base di condizioni cliniche associate quali l'instabilità emodinamica, l'insufficienza respiratoria acuta, la necessità di intubazione. La mortalità associata risulta ele-

vata e può raggiungere il 38%. L'*exitus* è determinato soprattutto dall'asfissia indotta dall'allagamento dell'albero respiratorio più che dalle possibili conseguenze emodinamiche.

Nella grande maggioranza dei casi, il sangue origina dal circolo bronchiale. Il circolo polmonare e la circolazione sistemica, quest'ultima attraverso rami di derivazione aortica o arterie sistemiche che riforniscono ectopicamente il distretto respiratorio, contribuiscono ciascuno per il 5% dei casi.

Spesso non è possibile riconoscere un'evidente eziologia (emottisi criptogenetica). Tuttavia, lesioni neoplastiche, infettive, come le polmoniti necrotizzanti e i micetomi, e bronchiectasie sono le cause più frequenti. Con minor incidenza, tali episodi si verificano a seguito di vasculiti, coagulopatie acquisite, cause iatrogene, traumi o malformazioni vascolari.

Nei sanguinamenti spontanei, la raccolta di un'anamnesi accurata è volta a ricercare nell'apparato respiratorio la sede

<sup>1</sup> U.O. Pneumologia Interventistica, Ospedale Villa Scassi- ASL3 Genovese, Genova  
[maria Grazia.covesnon@asl3.liguria.it](mailto:maria Grazia.covesnon@asl3.liguria.it)

del sanguinamento. Va indagata la tosse associata e si devono escludere sintomi/ segni di pertinenza gastroenterologica quali nausea/vomito concomitanti o presenza di ingesti nelle secrezioni ematiche emesse dal cavo orale.

La quantificazione del sangue emesso è un dato anamnestico significativo poiché condiziona sia nella modalità che nella tempistica l'approccio diagnostico e terapeutico successivo. Va tenuto conto, tuttavia, che il paziente può sovra o sottostimare l'episodio in relazione al proprio stato emotivo.

Nei sanguinamenti lieve-moderati, il paziente dovrà essere inquadrato dal punto di vista radiologico: in particolare con la TAC del torace con mezzo di contrasto che, rispetto al radiogramma semplice, presenta maggiore sensibilità, specie in pazienti a elevato rischio per tumore polmonare (età superiore ai 40 anni, di sesso maschile con storia di tabagismo).

Successivamente, lo pneumologo interventista eseguirà una meticolosa esplorazione endoscopica dell'albero respiratorio finalizzata alla visualizzazione della sede d'origine del sanguinamento. Nel caso si evidenziasse l'ostruzione di un ramo bronchiale segmentario o lobare da parte di un coagulo, quest'ultimo non dovrà essere rimosso per non sollecitare la ripresa dell'emorragia, ma dovrà essere monitorato endoscopicamente nel medio periodo, al fine di documentarne la dissoluzione (Figura 1). Per via endoscopica, sarà possibile, inoltre, prelevare materiale per l'esecuzione di indagini cito-istologiche e microbiologiche.

I sanguinamenti massivi, contrariamente a quelli lievi-moderati, costituiscono un'urgenza endoscopica nel corso della quale lo pneumologo interventi-



**Figura 1.** Ostruzione bronco segmentario da parte di coagulo.

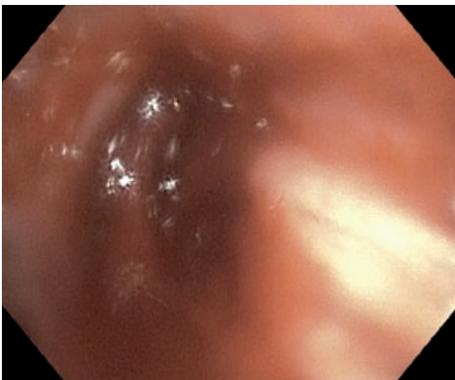
sta è chiamato a esprimere al meglio le proprie competenze endoscopiche integrandosi con il rianimatore, il radiologo e il chirurgo toracico nel segno della multidisciplinarietà. L'ambiente intensivologico rappresenta il *setting* ideale dove condurre l'iter diagnostico-terapeutico per la possibilità di garantire monitoraggio, intubazione e assistenza ventilatoria.

Gli obiettivi da perseguire sono essenzialmente: la stabilizzazione delle condizioni cliniche del paziente, la localizzazione della sede del sanguinamento, il trattamento della lesione sanguinante.

Il primo provvedimento, a carattere generale, sarà il posizionamento del paziente sul fianco omolaterale alla sede del sanguinamento. Con questa manovra si cercherà di impedire l'allagamento delle vie aeree e del polmone controlaterali. Contemporaneamente con il broncoscopio si eserciterà un'aspirazione continua per rimuovere le secrezioni ematiche dalle vie aeree, impedendo la formazione di coaguli. In caso di compromissione emodinamica si provvederà al ripristino di una volemia efficace attraverso l'infusione di liquidi.

Il broncoscopio rigido consente di liberare più agevolmente le vie aeree da sangue e coaguli. Tuttavia, le sue caratteristiche tecniche ostacolano il raggiungimento dei bronchi lobari superiori e delle sedi più periferiche dell'albero tracheobronchiale. D'altra parte, il broncoscopio flessibile può rappresentare uno strumento complementare al rigido in quanto, introdotto al suo interno, consente di superare tali limitazioni. Nelle pneumologie interventistiche, dove la broncoscopia rigida non è disponibile o comunque non praticata routinariamente, il broncoscopio flessibile assume invece, un ruolo centrale nel *management* dell'emottisi massiva, per la possibilità di essere impiegato attraverso il tubo endotracheale.

Se la sede dell'emorragia è localizzata distalmente, l'aspirazione continua esercitata attraverso il broncoscopio incuneato nel ramo bronchiale interessato ne determinerà il collabimento e ciò dovrebbe favorire l'arresto dell'emorragia (Figura 2). Il lavaggio con soluzione fisiologica ghiacciata può concorrere a rallentare la velocità del sanguinamento. Con la stessa finalità possono essere impiegati per via endoscopica farmaci vasoattivi quali



**Figura 2.** Emottisi massiva bronco lobare medio.

adrenalina o i suoi analoghi, terlipresina e orciprenalina. Va tenuto conto, tuttavia, che la loro somministrazione ai dosaggi raccomandati per non incorrere in effetti collaterali cardiovascolari perde di efficacia per la diluizione operata dal volume delle secrezioni emesse. In alternativa, il loro effetto vaso costrittivo può essere sfruttato attraverso il tamponamento della sede del sanguinamento mediante l'introduzione, con pinze da rigido, di garze imbevute con essi.

In letteratura si riporta l'efficacia della somministrazione locale di mescole dalle proprietà emostatiche, in grado di determinare la formazione di coaguli, così come l'efficacia dell'uso di colle biocompatibili come l'N-butil-cianoacrilato. L'effetto sigillante non è indicato, tuttavia, quando la lesione sanguinante è localizzata nelle vie aeree centrali.

Quando l'aspirazione e l'uso di sostanze vasoattive o ad attività emostatica e/o sigillante risultino misure insufficienti, il tamponamento meccanico rappresenta il provvedimento fondamentale al fine di bloccare rapidamente il sanguinamento massivo.

Dagli anni '90 sono disponibili cattereteri detti bloccatori bronchiali che, introdotti attraverso il canale operativo del broncoscopio flessibile, vengono posizionati nel ramo bronchiale da cui origina il sanguinamento. A differenza del Fogarty, di cui rappresentano l'evoluzione, tali dispositivi possono essere mantenuti *in situ* a lungo grazie a un meccanismo di raccordo che consente di liberarli dal broncoscopio flessibile con il quale sono stati introdotti, mentre quest'ultimo viene sfilato dall'albero respiratorio. Va tuttavia rimarcato che l'introduzione nei bronchi lobari superiori può risultare

poco agevole per la loro rigidità; inoltre possono dislocare sotto i colpi di tosse o quando le secrezioni, operando come lubrificanti, possono favorire la mobilizzazione del palloncino.

In caso di insuccesso del tamponamento con i bloccatori, si dovrà ricorrere all'intubazione bronchiale selettiva con i tubi endotracheali a doppio lume (Carlens, Robertshaw). Questi dispositivi sono costituiti da due vie che permettono di ventilare l'emisistema sano e, nel frattempo, isolare l'emisistema sede dell'emorragia dove, inoltre, consentono la somministrazione di farmaci.

Da alcuni anni è disponibile l'Univent, un tubo tracheale a lume unico associato a un canale attraverso il quale è possibile far passare un bloccatore bronchiale. La preferenza accordata a questo strumento è dovuta alla maggiore facilità nel suo posizionamento rispetto ai tubi a doppio lume, elemento di non poco conto in condizioni di urgenza.

Se la lesione sanguinante è visibile endoscopicamente, lo pneumologo interventista può eseguire un trattamento coagulativo con tecnica laser e successiva rimozione meccanica della lesione. Anche l'elettrocauterio può essere impiegato con tale finalità, tuttavia la necessità di ripulire frequentemente l'elettrodo comporta tempi di azione lunghi non compatibili con le condizioni di urgenza dell'emottisi massiva.

In conclusione, sono molte le possibilità terapeutiche offerte dall'endoscopia bronchiale per la risoluzione dei sanguinamenti massivi dell'apparato respiratorio e la messa in sicurezza delle condizioni cliniche del paziente. Quando, tuttavia, il trattamento endoscopico si rivelasse inefficace, i provvedimenti messi

in atto dallo pneumologo interventista rappresenterebbero una risposta che, seppure temporanea, permetterebbe di organizzare il successivo approccio terapeutico, in particolare l'embolizzazione del circolo bronchiale – intervento *gold standard* per il trattamento delle forme refrattarie, appannaggio della radiologia interventistica – e, in caso di insuccesso, il ricorso alla chirurgia toracica.

### Bibliografia di riferimento

- CONLAN AA, HURWITZ SS. *Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage.* Thorax 1980; 35: 901-4.
- FREITAG L, TEKOLF E, STAMATIS G ET AL. *Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis.* Eur Respir J 1994, 7: 2033-7.
- LORDAN JL, GASCOIGNE A, CORRIS PA. *The pulmonary physician in critical care • illustrative case 7: assessment and management of massive haemoptysis.* Thorax 2003; 58: 814-9.
- SAKR L, DUTAU H. *Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management.* Respiration 2010; 80: 38-58.
- SHIGEMURA N, WAN IY, YU SCH. *Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: a 10-year experience.* Ann Thorac Surg 2009; 87: 849-53.
- TÜLLER C, TÜLLER D, TAMM M, ET AL. *Hemodynamic effects of endobronchial application of ormpressin versus terlipressin.* Respiration 2004; 71: 397-401.

# Aspetti radiologici delle bronchiectasie

**Stefano C. Zucchetti<sup>1,2</sup>**  
**Alberto Pesci<sup>1,2</sup>**

Con il termine bronchiectasie viene indicata una condizione di dilatazione cronica e irreversibile del lume bronchiale. Nella popolazione adulta, a differenza di quella pediatrica, la fibrosi cistica rende ragione solamente di una minoranza dei casi in cui questa condizione si manifesta, pertanto nella letteratura scientifica è spesso utilizzato il termine *Non-cystic fibrosis bronchiectasis*.

Per le conoscenze attuali, diverse entità nosografiche possono portare alla medesima situazione caratterizzata dalla presenza di bronchiectasie più o meno associate a infezioni croniche ricorrenti e a espettorazione cronica. Ciò che accomuna tutte queste condizioni è la persistenza di un circolo vizioso di infiammazione e infezione (batterica, ma non solo) che porta a un rimodellamento delle vie aeree con perdita delle normali morfologia e architettura bronchiale (Figura 1)<sup>1</sup>. Tale modello eziopatogenetico è stato proposto per la prima

volta da Cole e collaboratori nel 1986<sup>2</sup>.

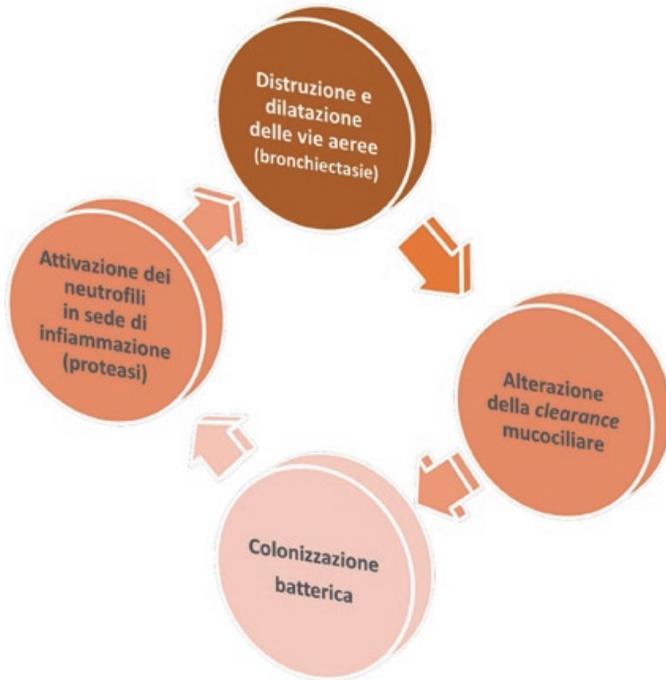
Le bronchiectasie possono, inoltre, presentarsi associate alle malattie interstiziali del polmone ove vengono definite bronchiectasie da trazione per indicare il meccanismo eziopatogenetico che porta alla loro formazione. Quest'ultima condizione, generalmente, presenta manifestazioni cliniche differenti rispetto alle altre situazioni in cui sono presenti bronchiectasie, in quanto è caratterizzata in misura maggiore dai sintomi della malattia sottostante più che da infezioni respiratorie ricorrenti e/o espettorazione cronica.

Da un punto di vista anatomopatologico, le bronchiectasie sono classificate in bronchiectasie cilindriche, cistiche e varicose secondo il modello proposto all'inizio degli anni '50 da Reid a seguito delle osservazioni condotte su un campione di 45 lobectomie chirurgiche di pazienti affetti da bronchiectasie<sup>3</sup>.

Le linee guida della British Thoracic Society, pubblicate nel 2010, indicano come *gold standard* diagnostico per la conferma della presenza di bronchiectasie la tomografia computerizzata del torace con

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

<sup>2</sup> U.O.C. Pneumologia, Ospedale San Gerardo, A.S.S.T. di Monza, Monza  
s.zucchetti2@campus.unimib.it



**Figura 1.** Rappresentazione schematica dell'ipotesi del circolo vizioso (mod. da McShane P, et al.).

metodica ad alta risoluzione (HRCT)<sup>4</sup>; la TC del torace è rimasto l'esame indicato per la diagnosi di bronchiectasie anche nella nuova edizione delle medesime linee guida di recentissima pubblicazione, nelle quali viene posta l'attenzione sull'utilizzo di protocolli a basso rateo di dose, di TC multidetettore e di TC assiali per incrementare l'accuratezza diagnostica.

Il rapporto tra rischio correlato all'esposizione a radiazioni ionizzanti e beneficio in termini di qualità e accuratezza diagnostica, già noto dal 1982 e riportato da alcuni studi<sup>5</sup>, è stato ulteriormente migliorato negli ultimi anni tramite l'elaborazione di opportuni protocolli a basso rateo di dose, al punto che articoli recenti affermano che è possibile usare la HRCT come strumento per il monitoraggio della malattia senza eccessivi danni iatrogeni per il paziente<sup>6</sup>.

Gli esperti che hanno partecipato alla stesura delle nuove linee guida raccomandano di eseguire le scansioni TC durante la fase di stabilità clinica del paziente, al fine di ottimizzare gli aspetti diagnostici, evitando i possibili fattori confondenti che possono essere presenti in fase di acuzie, e per ottenere, inoltre, immagini confrontabili sia con studi eseguiti sullo stesso paziente in tempi successivi sia con immagini di altri pazienti affetti da bronchiectasie.

Prima dell'introduzione della TC e della HRCT nella pratica clinica, la diagnosi di bronchiectasie veniva eseguita con la metodica chiamata broncografia, che impiegava mezzo di contrasto radiopaco instillato o vaporizzato nell'albero bronchiale per delimitare il profilo delle pareti bronchiali nelle immagini radiografiche acquisite.

La HRCT permette di distinguere le

tipologie di bronchiectasie descritte in anatomia patologica, che vengono indicate con gli stessi termini, cilindriche, varicose e cistiche nel referto radiologico. I principali segni radiologici di bronchiectasia sono:

- l'aumento del diametro bronchiale in paragone a quello del vaso arterioso che lo accompagna, chiamato segno dell'anello con castone, più o meno associato ad aumento di spessore della parete bronchiale;
- assenza di assottigliamento del bronco nel suo percorso verso le porzioni periferiche del polmone con formazione

delle cosiddette immagini a binario, osservabili occasionalmente anche alla radiografia del torace standard in proiezione posteroanteriore;

- la presenza di bronchi identificabili nelle porzioni esterne del parenchima polmonare, convenzionalmente stabilite essere quelle a 1-2 cm dal margine costale interno;
- Il riscontro di tappi mucosi iperdensi occludenti o sub-occludenti il lume di una o più porzioni delle vie aeree;
- la visualizzazione di bronchi che terminano in formazioni cistiche, vuote

QUADRO CLINICO	REPERTO RADIOLOGICO TIPICO
<b>Aspergilloso polmonare allergica</b>	Bronchiectasie varicose predominanti ai lobi medi e superiori e in posizione centrale rispetto all'ilo polmonare (segno "della collana di perle"). Presenza di tappi mucosi estremamente più densi della densità dell'acqua <sup>9,10</sup> .
<b>Fibrosi cistica</b>	Gravità, grado di dilatazione ed ispessimento parietale più severi nei lobi superiori <sup>11</sup> .
<b>Sindrome di Mounier-Kuhn</b>	Massiva dilatazione della trachea e dei bronchi principali; bronchiectasie saccolari a grappolo d'uva distali, con parete assottigliata e bronchi prossimali e segmentari normali <sup>12</sup> .
<b>Infezione da Micobatteri non tubercolari</b>	Bronchiectasie localizzate a lobo medio e lingula con aspetto ad albero in fiore periferico e noduli disseminati, a volte cavitari <sup>13,14</sup> .
<b>Deficit <math>\alpha</math>1-antitripsina</b>	Bronchiectasie cilindriche ai lobi inferiori con enfisema panacinare ("polmone nero") <sup>15</sup> .
<b>Discinesia ciliare primitiva</b>	Bronchiectasie ai lobi medi ed inferiori, in genere più presenti ai lobi medi <sup>16</sup> .

**Tabella 1.** Principali eziologie delle bronchiectasie.

o con livello idroaereo visualizzabile all'interno, oppure di bronchi il cui diametro varia numerose volte procedendo verso la periferia polmonare.<sup>7,8</sup>

Esistono inoltre caratteristiche radiologiche che sono fortemente sospette per specifiche eziologie delle bronchiectasie (Tabella 1).

È consigliabile eseguire anche una radiografia del torace, almeno in proiezione postero-anteriore, meglio se anche latero-laterale, durante la fase di stabilità clinica del paziente. Risulta infatti comune nella pratica clinica il reperto di addensamenti polmonari in soggetti affetti da bronchiectasie che giungono all'attenzione dello pneumologo perché affetti da verosimile riacutizzazione di malattia. La radiografia del torace standard, in questi casi, pur non avendo una valenza diagnostica confrontabile con quella delle scansioni TC, permette di avere un termine di paragone per distinguere gli addensamenti polmonari di nuova comparsa, identificabili quindi come verosimile polmonite, da quelli dovuti alle alterazioni croniche dell'architettura polmonare e bronchiale, riscontrabili anche durante la fase di stabilità clinica.

Le immagini radiografiche possono tuttavia risultare normali, oppure presentare alterazioni che sono i corrispettivi dei riscontri TC, tra cui le immagini ad anello con castone e quelle a binario<sup>17</sup>, talvolta associate ad alterazioni aspecifiche come le opacità localizzate.

In conclusione, le indagini radiologiche rimangono il punto cardine per la diagnostica delle bronchiectasie, confermandone la presenza una volta posto il sospetto clinico e fornendo importanti elementi per determinarne l'origine eziologica. Possibili scenari futuri riguardano l'elaborazione e la validazione di *score* radiologici di gravità di

malattia che possano permettere al clinico un approccio sempre più mirato al paziente durante il *follow-up* di tale condizione.

## Bibliografia

- 1) MCSHANE P, NAURECKAS E, STREK M, TINO G. *Non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 647-56.
- 2) COLE PJ. *Inflammation: a two edge sword – the model of bronchiectasis*. Eur J Respir Dis Suppl 1986;147: 6-15.
- 3) REID LM *Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis*. Thorax 1950; 5:233-47.
- 4) PASTEUR MC, BILTON D, HILL AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. Thorax 2010; 65:Suppl 1;i1-58.
- 5) CHANG AB, GRIMWOOD K, MAGUIRE G, ET AL. *Management of bronchiectasis and chronic suppurative lung disease in indigenous children and adults from rural and remote Australian communities*. Med J Aust 2008;189:386-93
- 6) DODD JD, LAVELLE LP, FABRE A, BRADY D. *Imaging in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:194-206.
- 7) NAIDICH DP, MCCAULEY DI, KHOURI NF, ET AL. *Computed tomography of bronchiectasis*. J Comput Assist Tomogr 1982; 6:437-44.
- 8) O'DONNELL AE. *Bronchiectasis*. Chest 2008;134:815-23.
- 9) CARTIER Y, KAVANAGH PV, JOHKOH T, ET AL. *Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases*. AJR Am J Roentgenol 1999;173:47-52.
- 10) WARD S, HEYNEMAN L, LEE MJ, ET AL. *Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients*. AJR Am J Roentgenol 1999;173:937-42
- 11) HANSELL DM, STRICKLAND B. *High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis*. Br J Radiol 1989;62:1-5.
- 12) WOODRING JH, HOWARD RS 2ND, REHM SR. *Congenital tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome): a report of 10 cases and review of the literature*. J Thorac Imaging 1991;6:1-10.
- 13) LYNCH DA, SIMONE PM, FOX MA, ET AL. *CT features of pulmonary Mycobacterium avium complex infection*. J Comput Assist Tomogr 1995;19:353-60.
- 14) SWENSEN SJ, HARTMAN TE, WILLIAMS DE. *Computed tomographic diagnosis of Mycobacterium avium-intracellulare complex in patients with bronchiectasis*. Chest 1994;105:49-52.
- 15) PARR DG, GUEST PG, REYNOLDS JH, ET AL. *Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha 1-antitrypsin deficiency*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176: 1215-21.
- 16) CURTIN JJ, WEBSTER AD, FARRANT J, ET AL. *Bronchiectasis in hypogammaglobulinaemia - a computed tomography assessment*. Clin Radiol 1991;44:82-4.
- 17) NICOTRA MB, RIVERA M, DALE AM, ET AL. *Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort*. Chest 1995;108:955-61.

# Aspirina in prevenzione primaria: la fine della saga?

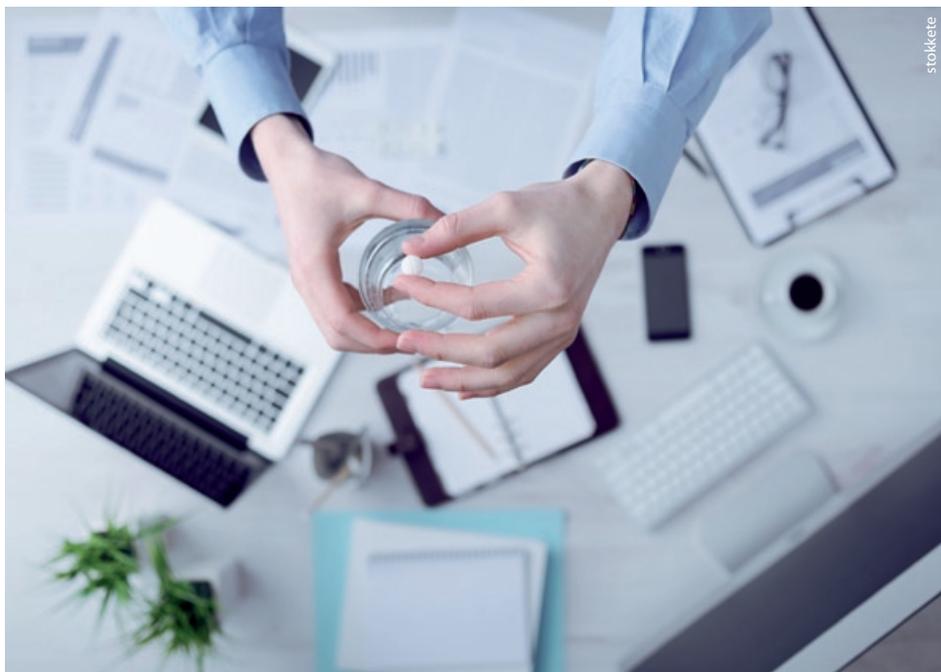
**Antonio Sacchetta<sup>1</sup>**

L'utilizzo di Acido AcetilSalicilico (ASA) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV) nei soggetti in prevenzione secondaria è sostenuto da un consenso universale e la solidità di queste evidenze è alla base della sua raccomandazione da parte di tutte le linee guida: addirittura, nelle indagini epidemiologiche, la percentuale di soggetti trattati con ASA in prevenzione secondaria rappresenta un indice del livello di assistenza. Negli anni si sono delineati crescenti spazi di utilizzo in alcune categorie di soggetti anche in prevenzione primaria. A partire dal *Physicians' Health Study* del 1989, in cui la riduzione del rischio del primo infarto miocardico era addirittura del 44%, abbiamo assistito infatti alla pubblicazione di imponenti meta-analisi sulla relativa efficacia dell'ASA in prevenzione primaria, ma anche a revisioni critiche, come quella dei ricercatori della St George's University of London, che hanno valutato gli studi controllati e randomizzati con almeno 1.000 partecipanti che mettesero in relazione gli *endpoint* vascolari e non vascolari con i sanguinamenti e ne hanno selezionati 9 per un totale di più di 100.000 soggetti reclutati e seguiti per un F.U. me-

dio di 6 anni. Le conclusioni: l'aspirina riduce gli eventi CV totali del 10% (OR 0,90, 95% CI, 0,85-0,96; con un NNT=120); tale risultato si esplica grazie principalmente ad una riduzione di IM non fatale (OR, 0,80, 95% CI, 0,67-0,96; con un NNT di 162). Il trattamento in prevenzione primaria non riduceva però la morte CV (OR 0,99, IC 95% 0,85-1,15) o la mortalità per tumore (OR, 0,93, 95% CI, 0,84-1,03). Vi è stato inoltre un aumentato rischio di eventi emorragici non banali (OR, 1,31, 95% CI, 1,14-1,50; con un numero necessario per procurare l'evento emorragico = 73). Sulla scorta di tali dati gli AA concludono che l'efficacia dell'utilizzo dell'aspirina per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari non è garantita e che le decisioni di trattamento devono essere considerate caso per caso<sup>1</sup>.

A questo punto ci si è chiesti a quali categorie di "sani" è prudente somministrare l'ASA e quindi stratificare i soggetti secondo il rischio CV. La scheda tecnica ministeriale in effetti dà indicazione all'utilizzo di ASA in pazienti privi di patologia CV al dosaggio di 100 mg/die, per "Prevenzione degli eventi CV in soggetti a rischio elevato di un primo evento CV maggiore (rischio a 10 anni > 20%) in base alle carte del ri-

<sup>1</sup> U.O. Medicina Interna, Ospedale San Camillo, Treviso  
antonio.sacchetta@gmail.com



stokkete

schio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità": <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>. Nelle principali carte del rischio CV (*Framingham, SCORE System, Progetto Cuore*) è stata sacrificata la precisione di calcolo, che avrebbe comportato l'inserimento di molte variabili anamnestiche e cliniche, a vantaggio di una facile ed estesa applicabilità su larghe fasce di popolazione. Per questo motivo nella carta del rischio del Progetto Cuore, frutto dell'osservazione della popolazione italiana, sono stati considerati solo sesso, età stratificata per decili, pressione sistolica, colesterolemia totale, abitudine al fumo, presenza o meno di diabete mellito. Utilizzando l'algoritmo on line per la valutazione individuale del rischio, il profilo è più dettagliato poiché dà la possibilità di inserire anche l'età, la colesterolemia HDL e l'eventuale presenza di ipertensione in trattamento. Nella valutazione clinica glo-

bale si devono però considerare anche altri dati che possono a volte modificare, aggravandola, la proiezione reale del rischio CV assoluto del soggetto, soprattutto per il rischio "moderato". Infatti la presenza di un singolo fattore di rischio marcatamente elevato (Colesterolemia > 320 mg/dl, PAS > 180 mmHg) proietta il rischio CV come "alto".

Anche le linee guida ACCP (*American College of Chest Physicians*) 2012 non sono conclusive: "Fintanto che i benefici dell'aspirina siano definiti più precisamente, la possibilità di un beneficio per la prevenzione vascolare non sembra giustificare i rischi potenziali" e l'evidenza della raccomandazione è di Grado 2B.

La prevalenza del rischio CV nella popolazione diabetica è notevolmente maggiore rispetto alla popolazione non diabetica (a causa di una maggiore "concentrazione" di fattori di rischio) e quindi

l'indicazione ad ASA nei diabetici è più frequente. Inoltre è stata ipotizzata una certa resistenza all'ASA, verosimilmente legata all'aumentato *turnover* piastrinico in questi soggetti, in base alla quale secondo alcuni autori il dosaggio della terapia antiaggregante dovrebbe essere superiore a quello comunemente utilizzato nelle persone non diabetiche. Le carte del Rischio Cuore ISS considerano il diabete come una variabile dicotomica, senza tener conto di fattori come durata della malattia e grado di compenso metabolico, determinanti nella reale stratificazione del rischio CV nella popolazione diabetica. Gli attuali criteri elencati negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018, quindi concludono "I pazienti con DM sono certamente a maggior rischio CV, ma al momento la sola presenza di diabete non pare essere sufficiente a conferire all'aspirina un chiaro beneficio in prevenzione primaria".

Per stratificare meglio il rischio si è studiato anche il ruolo di biomarcatori di aterosclerosi subclinica, tra cui il calcio coronarico (CAC): 4229 partecipanti al *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) con un CAC score  $\geq 100$  ebbero un rapporto rischio/beneficio favorevole all'utilizzo dell'ASA, mentre un valore di zero conferiva un danno netto<sup>2</sup>.

L'ostacolo maggiore per l'uso preventivo di ASA è rappresentato dal rischio di emorragie. Per la prevenzione di un ictus o di un infarto, è evidente quale diverso peso abbia un'emorragia cerebrale rispetto a un sanguinamento gastroenterico non fatale. Per quanto riguarda gli ictus emorragici la stima è di 8-10 eventi ogni 100.000 pazienti/anno, ed il periodo a maggior rischio di sanguinamento è quello iniziale (primi 3 mesi). Gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono efficaci per prevenire le emor-

ragie del tratto gastroenterico superiore, ma il loro uso non deve essere indiscriminato e, per quanto riguarda la rimborsabilità, il riferimento rimane la nota 1 AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-1>).

Sono stati appena pubblicati tre poderosi studi, uno<sup>3</sup> di pazienti diabetici (*ASCEND-A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) uno<sup>4</sup> su anziani sani (*ASPREE-Aspirin in Reducing Events in the Elderly*), ed uno<sup>5</sup> su soggetti a rischio CV moderato (*ARRIVE-Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*), rivelando l'interesse all'argomento, con molti commenti dalla comunità cardiologica internazionale sui risultati, che paiono mettere una parola fine sull'uso indiscriminato dell'ASA in prevenzione primaria. Ma nel dipanarsi di questa lunga storia essi ci ricordano di valutare l'aderenza al trattamento, le comorbidità della singola persona e il suo rischio emorragico, oltre che la mortalità totale e la presenza di neoplasia: forse la storia richiede un'altra puntata...

## Bibliografia

- 1) SESHASAI SR, WIJESURIYA S, SIVAKUMARAN R, ET AL. *Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2012; 172: 209-16.
- 2) MIEDEMA MD, DUPREZ DA, MISIALEK JR, ET AL. *Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014; 7: 453-60.
- 3) THE ASCEND STUDY COLLABORATIVE GROUP. *Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus*. N Engl J Med 2018; 379: 1529-39.
- 4) MCNEIL JJ, NELSON MR, WOODS RL, ET AL. *Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly*. N Engl J Med 2018; 379: 1519-28.
- 5) GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCHIA R, ET AL. *Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2018; 392: 1036-46.

ENDORSED BY



**European  
Reference  
Networks**

for rare or low prevalence  
complex diseases

⊗ **Network**  
Respiratory Diseases  
(ERN-LUNG)

# 8<sup>th</sup>

*International Meeting on*  
**PULMONARY RARE DISEASES**  
AND ORPHAN DRUGS

*Presidents  
of the Congress*

**SERGIO HARARI  
MARC HUMBERT**

*Milan, Italy*  
March 1-2, 2019



### *Scientific Secretariat*

**ANTONELLA CAMINATI**  
Division of Pulmonary Disease

*Ospedale San Giuseppe,  
MultiMedica IRCCS  
Milan, Italy*

### *Organizing Secretariat*

**VICTORY PROJECT CONGRESSI**  
Via C. Poma, 2  
20129 Milan, Italy

Tel. +39 02 89 05 35 24  
Fax +39 02 20 13 95  
**info@victoryproject.it**  
**www.victoryproject.it**

### *Congress Venue*

CONGRESS CENTER  
**PALAZZO DELLE STELLINE**

Corso Magenta, 61  
20123 Milan, Italy

*www.pulmonaryrarediseases.com*

# Lo stadio localmente avanzato: pneumologo, oncologo e radioterapista

## Uno per tutti e tutti per uno

**Maristella Bungaro<sup>1</sup>**

**Marianna Miele<sup>2</sup>**

**Giovanna Schiavone<sup>3</sup>**

Il Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (NSCLC) rappresenta l'80% delle nuove diagnosi di tumore del polmone. Circa un terzo dei casi viene diagnosticato in stadio localmente avanzato, ovvero in stadio III secondo il sistema classificativo TNM: si tratta di un gruppo di pazienti molto eterogeneo, che rende la gestione del singolo caso complessa e imprescindibile da una valutazione multispecialistica<sup>1</sup>.

Un corretto inquadramento clinico, un'accurata stadiazione e la valutazione della funzionalità cardiopolmonare del paziente, sono determinanti nella scelta del trattamento (Figura 1). Al momento della diagnosi emerge pertanto fin da subito il ruolo dello pneumologo, che ha il compito di assicurare una stadiazione linfonodale ottimale tramite broncoscopia con EBUS (*Endobronchial Ultrasound*) e di contribuire alla valutazione del rischio preoperatorio mediante l'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria.

Le opzioni di trattamento per lo stadio IIIA (coinvolgimento linfonodale mediastinico omolaterale N1 o N2) includono la chirurgia, che può essere combinata a chemio e/o radioterapia, oppure un trattamento multimodale non chirurgico. Questo stadio deve quindi essere distinto quanto prima in resecabile o non resecabile, poichè la chirurgia rappresenta il trattamento elettivo in pazienti con limitata estensione di malattia e senza comorbidità di rilievo<sup>2</sup>.

Il trattamento neoadiuvante, somministrato prima di un trattamento loco-regionale con intento curativo, ha il fine di ridurre il volume tumorale con conseguente migliore *performance* operatoria e di trattare precocemente una malattia micrometastatica potenzialmente presente. Secondo una recente meta-analisi, la sopravvivenza globale dei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante è statisticamente migliore rispetto a quanto osservabile nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico *d'emblée*, con un aumento del 5% della sopravvivenza a 5 anni e un vantaggio in termini di PFS (*Progression Free Survival*).

Il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIA N2 varia in maniera significativa in base all'entità dell'interessamento linfonodale mediastinico. Ciò rimarca come l'approccio terapeutico in questo sta-

<sup>1</sup> Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

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

<sup>3</sup> Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Mendrisio

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

dio necessiti di essere condiviso da un *team* di specialisti (oncologo, pneumologo, radio-terapista e chirurgo toracico), che, grazie a un lavoro di squadra e di condivisione delle proprie conoscenze, delinea la strategia terapeutica più adatta al singolo caso.

Per i pazienti con coinvolgimento linfonodale di una singola stazione mediastinica (N2 *unilevel*) è indicato un trattamento neoadiuvante con doppiette a base di platino, seguito dalla chirurgia. Il trattamento neoadiuvante combinato di radio-chemioterapia viene invece considerato in caso di interessamento di multiple stazioni linfonodali (N2 *multilevel*), dopo opportuna discussione in ambito multidisciplinare<sup>2</sup>.

Il trattamento adiuvante, somministrato dopo l'atto chirurgico, ha l'obiettivo di ridurre la probabilità di recidiva locale (che interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati) e di diffusione metastatica a distanza. Secondo la meta-analisi LACE del 2008, che ha confrontato regimi di chemioterapia adiuvante vs osservazione post-chirurgia in pazienti in stadio I-III, la terapia adiuvante ha mostrato un beneficio assoluto in sopravvivenza globale a 5 anni del 5,4%. In ragione di ciò, le linee guida internazionali raccomandano una chemioterapia adiuvante a base di platino per 4 cicli come standard di cura nei pazienti radicalmente operati, in buono stato di salute, senza comorbilità rilevanti e con una buona ripresa dopo l'intervento chirurgico.

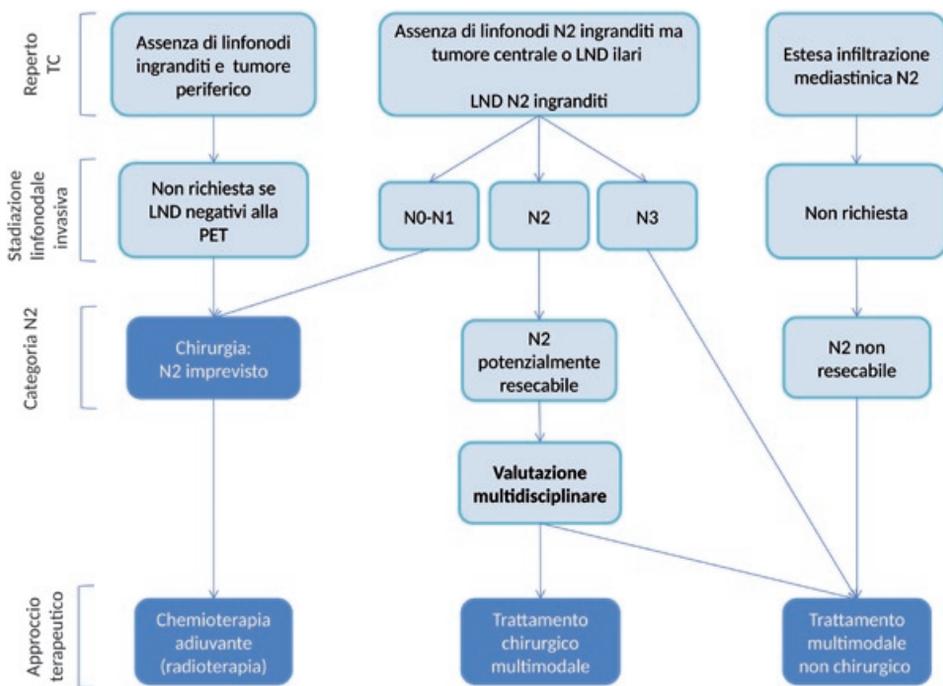
Le terapie a bersaglio molecolare (*targeted therapies*) hanno dato degli ottimi risultati nel trattamento delle neoplasie polmonari in stadio avanzato recanti mutazioni *driver* per il trattamento. Sulla scorta di questi dati, diversi studi hanno considerato e stanno analizzando un possibile ruolo dei farmaci biologici anche in regime adiuvante. L'ADJUVANT/CTONG1104 ha valutato l'efficacia di gefitinib, inibitore della tirosin-chinasi dell'EGFR

(*Epidermal Growth Factor Receptor*), in adiuvante per 2 anni vs la combinazione standard di cisplatino/vinorelbina per 4 cicli. I pazienti arruolati erano tutti portatori di una mutazione attivante di EGFR. Lo studio ha riportato una sopravvivenza mediana libera da malattia di 28,7 vs 18 mesi a favore di gefitinib, con dati di sopravvivenza globale ancora immaturi<sup>3</sup>. Ad oggi, le terapie biologiche non sono ancora parte della pratica clinica e i pazienti possono accedervi soltanto nel contesto di studi clinici.

Per quanto riguarda gli stadi IIIB e IIIC, caratterizzati da coinvolgimento mediastinico controlaterale (N3), lo standard terapeutico consiste in un trattamento combinato di chemio-radioterapia, dal momento che non sussistono le condizioni di reseccabilità. Sulla base dei risultati di una meta-analisi, che ha dimostrato la superiorità della chemio-radioterapia concomitante rispetto all'approccio sequenziale (beneficio in sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 10% e del 4,5%), risulta fondamentale la figura del radioterapista nel valutare il paziente idoneo da sottoporre al trattamento<sup>4</sup>. Per pazienti anziani o *unfit* a ricevere un regime di chemio-radioterapia concomitante (condizioni cliniche di fragilità e/o elevati volumi da irradiare), un approccio sequenziale rappresenta una valida ed efficace alternativa<sup>2</sup>.

Un'interessante opportunità di trattamento deriva dagli studi clinici in corso sull'associazione di chemio-radioterapia all'immunoterapia. Oltre ad avere un effetto tumoricida diretto, la radioterapia è in grado di attivare il sistema immunitario contro le cellule tumorali sia a livello della sede irradiata che sui siti metastatici. Tale effetto, definito abscopale, può essere potenziato dai farmaci immunoterapici che, a loro volta, modulano il sistema immunitario dell'ospite contro il tumore.

Il principale studio che ha indagato l'efficacia di un inibitore di PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*) unitamente all'approccio che-



**Figura 1.** Raccomandazioni di trattamento per pazienti affetti da NSCLC loco-regionale, basate sulla diagnostica per immagini, manovre di stadiazione linfonodale invasiva e valutazione multidisciplinare (mod. da Postmus PE, et al.<sup>2</sup>).

mio-radioterapico è il PACIFIC: questo *trial* di fase III ha valutato l'efficacia di una terapia di consolidamento con durvalumab rispetto a placebo, dopo chemio-radioterapia concomitante, in pazienti con NSCLC localmente avanzato non resecabile. I risultati descrivono un incremento statisticamente significativo sia della PFS (17,2 vs 5,6 mesi a favore del durvalumab) sia della sopravvivenza globale mediana, risultata di 28,7 mesi nel braccio placebo, non ancora raggiunta nel braccio sperimentale<sup>5</sup>.

In conclusione, la prognosi dei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato resta severa (sebbene con differenze tra i vari sottostadi) con una sopravvivenza a 5 anni del 20%. In questo stadio di malattia, l'immunoterapia sembra mostrare risultati promettenti e potrebbe in futuro giocare un ruolo fondamentale nel trattamento di pazienti selezionati.

Le terapie a bersaglio molecolare sono ancora in fase di studio. Risulta sempre più essenziale una valutazione multidisciplinare al fine di individuare il trattamento più appropriato per il singolo paziente.

## Bibliografia

- 1) YOON SM, SHAIKH T, HALLMAN M. *Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer*. World J Clin Oncol 2017; 8: 1-20.
- 2) POSTMUS PE, KERR KM, OUDKERK M, ET AL. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2017; 28 (Supplement 4): iv1-iv21.
- 3) ZHONG WZ, WANG Q, MAO WM, ET AL. *Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet Oncol 2018; 19: 139-48.
- 4) OH IJ, AHN SJ. *Multidisciplinary team approach for the management of patients with locally advanced non-small cell lung cancer: searching the evidence to guide the decision*. Radiat Oncol J 2017; 35: 16-24.
- 5) ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, ET AL. *Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC*. N Engl J Med 2018. DOI.10.1056/NEJMoa1809697.



Fondazione Mondo Respirò  
Centro Studi per le malattie respiratorie - Onlus

# 9<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON MANAGEMENT & REHABILITATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE

The Integrated Care of the  
Cardiorespiratory Patient:  
From Critical Care  
into the Community



L Y S T R E S A  
L A M A R C H 2 6 - 2 8 ◆ 2 0 2 0  
- H o t e l R e g i n a P a l a c e

**CHAIRMAN**  
*Claudio F. Donner*

## SCIENTIFIC SECRETARIAT



Fondazione Mondo Respirò  
Centro Studi per le malattie respiratorie - Onlus

Via Mons. Caviglioli, 10 | 28021 Borgomanero (NO)

+39 0322 83 67 18

vdonner@mondorespiro.it - www.mondorespiro.it

## ORGANIZING SECRETARIAT

**sintex**

*Un modo nuovo di comunicare in Sanità*

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

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

FOLLOW US ON



# Ecografia nel versamento pleurico: siamo arrivati al *gold standard*?

Alessandro Zanforlin<sup>1</sup>

Il versamento pleurico è la condizione patologica che più di ogni altra ha goduto dell'esplosione dell'ecografia toracica. Infatti la curva di apprendimento per diagnosticare un versamento è molto rapida e la visualizzazione è possibile con qualsiasi apparecchiatura ecografica, anche con le più semplici e rudimentali. Questo ha permesso la diffusione dell'ecografia come ausilio alle procedure interventistiche come toracentesi, biopsie, drenaggi e toracoscopie.

Il versamento è osservabile in ecografia come un'area anecogena, cioè tendenzialmente di colore nero, come d'altronde tutti i liquidi in ecografia. Il suo aspetto ecografico – nero appunto – è dovuto al fatto che il liquido viene attraversato dagli ultrasuoni senza generare riflessioni, pertanto la macchina ecografica codifica come “neri” tutti i punti da cui non arrivano echi di ritorno. L'ulteriore vantaggio è che, non bloccando gli ultrasuoni, il versamento funge da finestra acustica attraverso la quale possiamo osservare l'interno del torace, a volte svelando atelettasie, noduli, tralci di fibrina, ecc. (Figura 1).

La sua facilità di visualizzazione permette anche a chi da poco utilizza l'ecografia di fare diagnosi e eseguire toracentesi in eco-guida riducendo drasticamente l'incidenza di complicanze ed aumentando la resa diagnostica dei prelievi e l'efficienza delle procedure, il tutto a costi minori rispetto alla TC e con una esposizione nulla a radiazioni ionizzanti, garantendo anche la sicurezza dell'operatore.



**Figura 1.** Scansione longitudinale posteriore con sonda convessa di un versamento pleurico. In pochi istanti è possibile: 1) identificare il versamento; 2) localizzarlo alla base dell'emitorace; 3) apprezzarne la natura organizzata; 4) valutarne l'entità in termini di effetti fisiopatologici sul polmone; 5) sospettarne un'etiologia infettiva; 6) vista la natura organizzata porre precocemente l'indicazione a drenaggio e guidarne il posizionamento.

<sup>1</sup> Medicina Interna, Ospedale Centrale di Bolzano  
alessandro.zanforlin@gmail.com

Quali aspetti possiamo definire di un versamento pleurico utilizzando l'ecografia?

- 1) **Diagnosi:** prima di tutto l'ecografia mostra una elevatissima sensibilità in termini diagnostici per individuare un versamento pleurico, in quanto anche pochi millilitri di liquido sono visibili.
- 2) **Localizzazione:** fin da subito, riusciamo a capire anche la distribuzione del versamento, ovvero se esso sia libero o presenti delle sacature.
- 3) **Qualità:** siamo in grado di distinguere quattro *pattern* ecografici di versamento: anecogeno, ipoecogeno, complesso, complesso settato. Cosa significa? Possiamo vedere se il liquido è un fluido "limpido" o ricco di cellule e proteine, vedere se all'interno sono presenti tralci di fibrina ondegianti oppure organizzati in reticoli e camere. Con un po' di esperienza, possiamo quindi alle prime occhiate già capire in modo non invasivo se abbiamo di fronte un versamento essudatizio oppure no e indirizzare il nostro atteggiamento diagnostico verso la toracentesi o direttamente verso il drenaggio toracico senza tentativi infruttuosi<sup>1</sup>.
- 4) **Quantità:** i versamenti pleurici nella maggior parte dei casi hanno dimensioni che superano la dimensione della scansione (cioè non riusciamo a visualizzarli interamente in una sola schermata). Data inoltre la loro geometria complessa, nei *software* degli ecografi non esistono al momento pacchetti di calcolo in grado di calcolarne o approssimarne il volume. Siamo però in grado di definire gli effetti patologici del versamento sul polmone in termini di compressione dei lobi<sup>2</sup>.
- 5) **Eziologia:** a volte l'interessamento pleurico da parte di vegetazioni o coten-

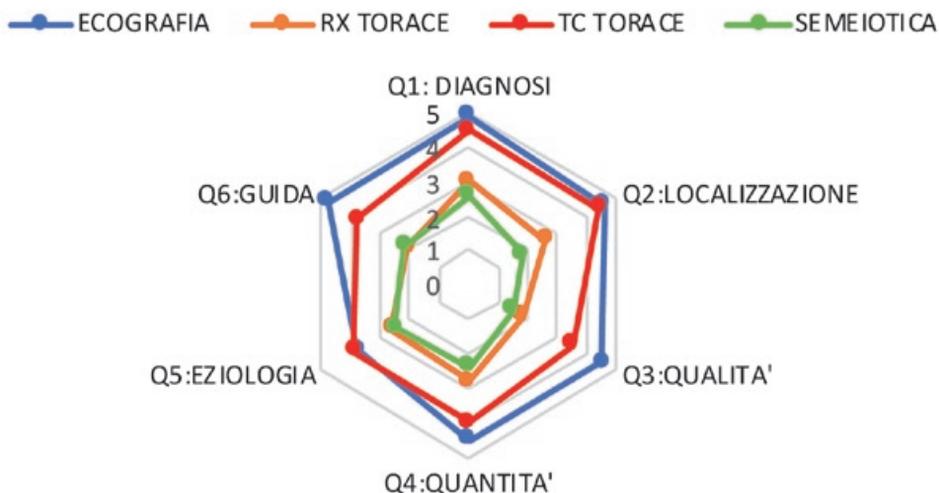
ne fibrinose può aiutarci precocemente a intuire direttamente la causa del versamento (infettiva o neoplastica) oppure, indirettamente, con uno sguardo al cuore e alla vena cava (scompenso).

- 6) **Guida a procedure invasive:** è ormai indubbio il vantaggio di eseguire toracentesi sotto guida ecografica: si riduce drasticamente l'incidenza delle complicanze con una efficienza elevata della procedura. È possibile inoltre eseguire con estrema precisione biopsie della pleura parietale o viscerale, di lesioni superficiali del polmone e della parete toracica. Non ultima, anche l'applicazione dell'ecoguida alla toracosopia medica consente un agevole accesso anche in assenza di versamento pleurico permettendo di evitare aderenze pleuriche osservando lo *sliding*<sup>1,3</sup>.

Per capire cosa ne pensino gli specialisti che si occupano di patologia pleurica, abbiamo sottoposto un piccolo questionario agli utenti del *network Pleural-Hub* (un gruppo di discussione chiuso su Facebook che conta ormai più di 2.700 membri). Il questionario prevedeva 6 domande in cui si chiedeva di dare un punteggio da 1 a 5 in termini di efficienza diagnostica nei versamenti a ecografia, Rx torace, TC torace e semeiotica, valutando i 6 aspetti che abbiamo precedentemente discusso: 1) diagnosi; 2) localizzazione; 3) qualità; 4) quantità; 5) definizione eziologica; 6) guida a procedure.

Nel giro di 48 ore abbiamo avuto più di 100 risposte. I punteggi medi ottenuti sono ecografia 4,52, Rx torace 2,48, TC torace 4,02, semeiotica 2,17. Per quanto riguarda le singole domande, l'ecografia ha ottenuto i punteggi più alti per quanto riguarda diagnosi, localizzazione, qualità, quantità e guida, mentre la TC ha avuto il punteggio

## IMAGING: il *gold standard* per il versamento pleurico



**Figura 2.** Risultati della survey rivolti agli utenti di *Pleural-Hub*. Le linee concentriche indicano i punteggi di efficienza delle metodiche diagnostiche (all'interno i punteggi più bassi, all'esterno i più alti). Ogni vertice corrisponde ad una domanda. Il grafico più esterno (ecografia, colore blu) è indicativo di punteggi più elevati.

più alto per la definizione eziologica. I dati sono riassunti nel grafico (Figura 2).

Dai dati raccolti è evidente che gli operatori riconoscono la superiorità dell'ecografia nella gestione del versamento pleurico. Possiamo quindi definirla il *gold standard*?

In medicina, il *gold standard* (o standard di riferimento) è l'esame diagnostico più accurato per confermare un determinato dubbio diagnostico, al quale ogni altro esame (e soprattutto ogni altro nuovo esame) deve rapportarsi per avere validità diagnostica.

Siamo veramente a questo punto?

Probabilmente ci siamo molto vicini: per alcuni aspetti già la superiorità dell'ecografia è più che definita, per altri è necessario che la ricerca e l'innovazione tecnologica proseguano il loro lavoro, supportati dalla professionalità e dall'entusiasmo che

migliaia di medici specialisti impiegano quotidianamente, collaborando e condividendo i risultati su *network* scientifici tra i quali *Pleural-Hub* è certamente divenuto una pietra miliare.

### Bibliografia

- 1) ZANFORLIN A, GIANNUZZI R, NARDINI S, ET AL. *The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document I.* Multidiscip Respir Med 2013; 8: 54.
- 2) SMARGIASSI A, INCHINGOLO R, ZANFORLIN A, ET AL. *Description of free-flowing pleural effusions in medical reports after echographic assessment.* Respiration 2013; 85: 439-41.
- 3) MARCHETTI G, VALSECCHI A, INDELLICATI D, ET AL. *Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion.* Chest 2015; 147: 1008-12.

# L'importanza dello scarico dati per ottenere una “buona ventilazione domiciliare”

Alessio Mattei<sup>1</sup>  
Luana Focaraccio<sup>1</sup>  
Michela Bellocchia<sup>1</sup>  
Chiara Chiappero<sup>1</sup>

## Premessa

La ventilazione non invasiva notturna domiciliare (NIV) risulta essere una consolidata arma vincente per correggere i disturbi respiratori correlati al sonno e la possibile conseguente insufficienza respiratoria ipercapnica nelle varie patologie restrittive e ostruttive.

Da circa 10 anni è possibile valutare i dati di ventilazione domiciliare attraverso *software* dedicati: tale tecnologia ha limitato la necessità di eseguire monitoraggi cardiorespiratori in corso di NIV, ottimizzando il *setting* di ventilazione grazie alla possibilità di analisi di dati di sintesi nel tempo (curve di *trend* giornaliere, settimanali, mensili), dati di dettaglio di più notti di ventilazione (curve di pressione, flusso, volume e perdite atto per atto) e dati poligrafici (pulsossimetria, frequenza cardiaca [FC], monitoraggio transcutaneo della CO<sub>2</sub> [TcCO<sub>2</sub>])<sup>1</sup>.

Il gruppo SomnoNIV, dal 2011 in poi, ha prodotto una serie di lavori in parte dedicati all'analisi sistematica degli eventi in corso di NIV attraverso lo scarico dati del ventilatore o attraverso poligrafia/polison-

nografia e in parte dedicati alla stesura di uno schema diagnostico-terapeutico per il *follow-up* dei pazienti in NIV domiciliare (Figura 1)<sup>1</sup>.

SomnoNIV ci insegna come, dallo scarico dati, si possa riconoscere e risolvere la presenza di perdite non intenzionali, si possa evidenziare la presenza di eventi respiratori ostruttivi residui, di persistente ipoventilazione notturna o di asincronismi<sup>1</sup>.

SomnoNIV ci insegna come, in alcuni casi, comunque risulti assolutamente necessario eseguire un monitoraggio cardiorespiratorio notturno per chiarire la presenza di alcuni eventi in corso di ventilazione, ad esempio per differenziare eventi ostruttivi con *drive* conservato o con *drive* abolito e asincronismi<sup>2</sup>.

SomnoNIV ci insegna inoltre come, nell'ambito di una ventilazione domiciliare, sia importante non solo la fase di adattamento in veglia, ma anche il successivo periodo di monitoraggio durante il sonno per ottenere una *good ventilation*<sup>2</sup>.

La corretta analisi dei dati in corso di NIV domiciliare e il conseguente adeguamento del *setting* di ventilazione ha permesso un miglioramento dell'*outcome* in termini di sopravvivenza nei pazienti ventilati a lungo termine<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> S.C. Pneumologia U, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, presidio Molinette, Torino  
mattei.alessio@virgilio.it

Obiettivi ventilazione domiciliare			Strategia per ottimizzare la NIV <i>step by step</i>	
Buona risposta clinica e miglioramento scambi gassosi (pCO <sub>2</sub> in veglia ± Tc-CO <sub>2</sub> notturno)	CT90 < 10% e assenza di eventi di desaturazioni residue	<i>Compliance:</i> utilizzo > 4 ore/notte in assenza di <i>discomfort</i>	1.	Valutazione clinica del paziente <ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di ingombro secretivo: trattamento medico e gestione delle secrezioni a domicilio</li> </ul>
			2.	Letture scarico dati <ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di perdite: correggere eventuale malposizionamento dell'interfaccia o sostituirla</li> <li>In caso di eventi ostruttivi residui: ↑EPAP</li> <li>In caso di persistenza di ipoventilazione notturna osservata all'analisi dei volumi (Vt e Vm) ± Tc-CO<sub>2</sub>: ↑IPAP o Vt <i>target</i></li> <li>In caso di asincronismi o eventi centrali: eseguire PSG in corso di NIV</li> </ul>
			3.	Rivalutazione dopo variazione <i>setting</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di persistenza di desaturazioni toniche o fasi e/o asincronismi: eseguire PSG in corso di NIV</li> </ul>

**Figura 1.** Monitoraggio della ventilazione non invasiva domiciliare notturna. PSG = polisomnografia, Vt = volume corrente, Vm = ventilazione minuto, Tc-CO<sub>2</sub> = transcutaneo del diossido di carbonio, CT90 = percentuale di tempo trascorso con SpO<sub>2</sub> < 90%.

### Interpretazione dello scarico dei dati di ventilazione

L'analisi dei dati deve partire dalla valutazione dell'aderenza al trattamento in termini di ore di ventilazione/die; successivamente dalla valutazione a lungo termine dei dati di volume corrente, volume minuto, frequenza respiratoria, perdite non intenzionali, atti attivati dal paziente, ecc.; infine dall'analisi dettagliata delle curve di ventilazione: pressione, flussi, volume, perdite atto per atto.

In tale modo si giunge a ben definire una eventuale ventilazione non efficace e/o la presenza di eventi negativi in corso di NIV (Tabella 1).

### Ventilazione non efficace (*setting* o interfaccia non adeguati)

**PERDITE:** evidenza di un progressivo incremento di ampiezza nelle curve di flusso con un mantenimento dell'ampiezza della curva di pressione in caso di perdite non eccessive compensate o di decremento della stessa in caso di perdite molto elevate non compensate. In caso di analisi con monitoraggio cardiorespiratorio alla deriva di incremento di flusso si può associare una riduzione di ampiezza dei movimenti toraco-addominali<sup>3</sup>.

**SOLUZIONE:** sostituzione maschera, eventuale riduzione della pressione di supporto, rasatura della barba<sup>1-3</sup>.

**Ventilazione non efficace***(setting o interfaccia non adeguati)\*:*

- Perdite
- Persistenza di eventi ostruttivi residui
- Ipoventilazione residua
- Bassa *compliance*

**Eventi negativi in corso di NIV***(Device-related-sleep-disordered breathing events)\*:*

- Asincronismi:
  - sforzo inefficace inspiratorio
  - doppio *triggering*
  - *autotriggering*
  - ciclaggio prematuro
  - ciclaggio ritardato
- Eventi indotti dalla NIV: sovrassistenza (apnea centrale con o senza chiusura della glottide)

\* ventilazione non invasiva eseguita con circuito monotubo a perdita (dispersione passiva della CO<sub>2</sub>)

**Tabella 1.** Valutazione dei dati per una eventuale ventilazione non efficace e/o la presenza di eventi negativi in corso di NIV.

**EVENTI OSTRUTTIVI RESIDUI:** presenza di cadute della curva di flusso con consensuale caduta della curva di volume e mantenimento, in caso di ventilazione di *back-up*, delle curve di pressione (la ventilazione di *back-up* non genera flusso e volume in conseguenza di un'ostruzione delle vie aeree superiori).

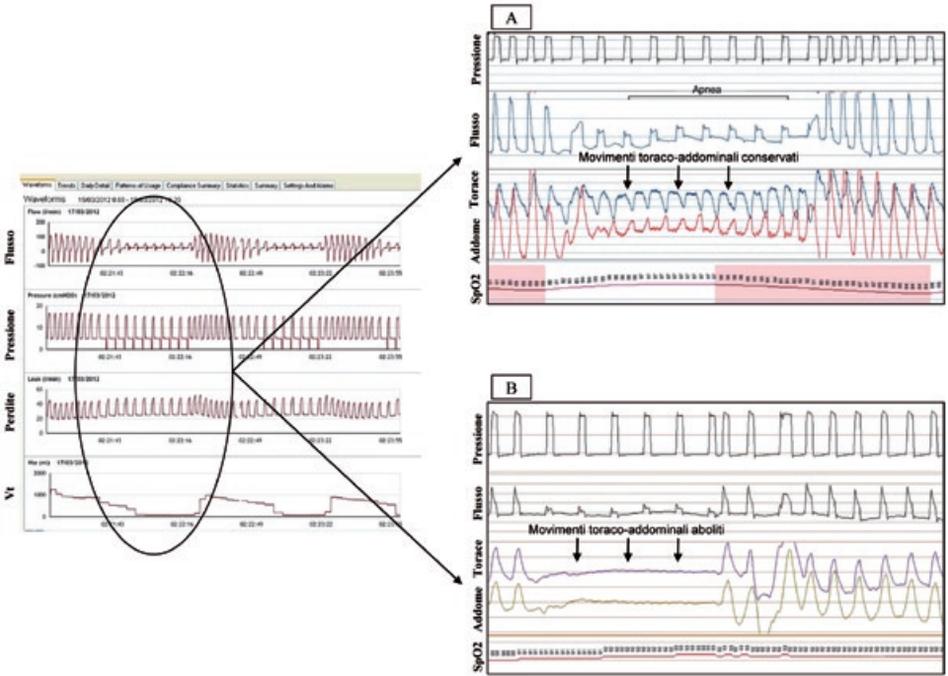
Con l'analisi dello scarico dei dati non è possibile differenziare un evento ostruttivo con *drive* conservato (eventi ostruttivi residui in corso di NIV) da un evento ostruttivo con *drive* abolito (eventi centrali con chiusura della glottide); per un'adeguata diagnosi differenziale molto spesso si rende necessario eseguire un monitoraggio cardiorespiratorio notturno in corso di NIV con la possibilità di registrare curve di flusso prossimale (pneumotocografo prossimale alla maschera), curve di pressione, movimenti toraco-addominali e FC (Figura 2)<sup>3</sup>.

**SOLUZIONE:** incremento della EPAP in caso di evento ostruttivo con *drive* conservato<sup>1-3</sup>.

**IPOVENTILAZIONE RESIDUA:** presenza di un volume corrente inferiore al volume *target* ipotizzato per il paziente (8-10 ml/kg del peso ideale) in assenza di perdite, eventi ostruttivi, asincronismi, ecc. conseguente a varie condizioni (impostazione di pressioni di supporto non adeguate per il sonno rispetto alla veglia, adeguata ai cambi di posizione o alle fasi REM del sonno).

**SOLUZIONE:** incremento della IPAP (o pressione di supporto) tale da non produrre problemi di perdite eccessive e/o asincronismi<sup>1</sup>.

**BASSA COMPLIANCE:** evidenza di un numero di ore di ventilazione inferiore a 4 ore per notte.



**Figura 2.** Interpretazione allo scarico dati del ventilatore (curve di flusso, pressione, perdita, volume) della caduta di flusso con consensuale caduta del volume corrente in paziente in ventilazione con frequenza di *back-up*. Questo *pattern* non è specifico e permette unicamente di evidenziare un evento ostruttivo in corso di ventilazione non invasiva, ma non di differenziare la presenza di un *drive* respiratorio conservato o abolito. Per discriminare queste due condizioni è necessario eseguire un monitoraggio cardiorespiratorio notturno: figura A, ventilazione di *back-up* con *drive* respiratorio conservato (evento ostruttivo non corretto dalla NIV); figura B, ventilazione di *back-up* con *drive* respiratorio abolito (evento centrale con chiusura della glottide).

**SOLUZIONE:** ottimizzazione del *setting* di ventilazione e/o interfaccia, rinforzo educazionale al paziente e ai *caregiver*<sup>1</sup>.

### Eventi negativi in corso di NIV (*Device-related-sleep-disordered breathing events*)

**ASINCRONISMI:** l'asincronia tra la spontanea attività respiratoria del paziente e i parametri del ventilatore risulta un fattore chiave determinante l'efficacia e la tolleranza della NIV. L'asincronia durante il *triggering* o il ciclaggio risulta molto comune durante il sonno dei pazienti in corso di ventilazione a lungo termine. La prevalenza stimata di

asincronie significative varia dal 17 al 55% nei vari lavori. I periodi di desincronizzazione sono frequentemente associati ad *arousal*, desaturazioni, scarsa qualità e alterata architettura del sonno e bassa aderenza alla NIV. Durante la NIV, le perdite giocano un ruolo molto importante nel determinare asincronismi (sforzo inefficace inspiratorio, doppio *triggering*, *autotriggering*, ciclaggio prematuro, ciclaggio ritardato).

Di seguito i più comuni asincronismi.

**SFORZO INEFFICACE INSPIRATORIO:** presenza di un movimento respiratorio sulla traccia toraco-addominale corrispondente a

una deflessione positiva sulla curva di flusso espiratorio e a una deflessione negativa sulla curva di pressione senza un concomitante atto mandatorio *triggerato* (evidenza di un movimento toraco-addominale che non determina un atto *triggerato*), verificabile con sicurezza solo tramite monitoraggio cardiorespiratorio in corso di NIV<sup>4</sup>.

**SOLUZIONE:** riduzione della pressione di supporto, correzione di perdite non intenzionali, accorgimenti nel *setting* del *trigger* espiratorio, PEEP esterna per controbilanciare l'eventuale PEEP intrinseca<sup>3,4</sup>.

**DOPPIO TRIGGERING:** presenza di due cicli separati da un tempo espiratorio molto corto nelle curve di flusso e di pressione (definito come meno della metà del tempo inspiratorio medio) e concomitante attività inspiratoria sulla traccia toraco-addominale<sup>4</sup>. Anche questo asincronismo si può confermare con certezza solo tramite monitoraggio cardiorespiratorio in corso di NIV<sup>3</sup>.

**SOLUZIONE:** incremento delle pressioni di supporto, correzione di perdite non intenzionali, accorgimenti nel *setting* del *trigger* espiratorio e/o sul *Ti control*.

**AUTOTRIGGERING:** presenza di almeno tre consecutive pressurizzazioni a una frequenza maggiore di 40 atti/min non sincronizzata con lo sforzo inspiratorio del paziente; anche questo asincronismo si può confermare con certezza solo tramite monitoraggio cardiorespiratorio in corso di NIV<sup>3</sup>.

**SOLUZIONE:** accorgimenti nel *setting* del *trigger* inspiratorio, correzione di perdite non intenzionali.

**EVENTI INDOTTI DALLA NIV:** le apnee centrali in corso di ventilazione sono frequentemente determinate dalla caduta

dei livelli di CO<sub>2</sub> sotto la soglia apnoica a seguito di una sovrassistenza ventilatoria o a seguito di *autotriggering*. Generalmente strategie di ventilazione "aggressive" volte a normalizzare la CO<sub>2</sub> diurna e notturna spesso portano alla comparsa di eventi centrali; riducendo la pressione di supporto si evitano asincronie e con la normalizzazione della CO<sub>2</sub> si possono risolvere tali eventi. La "chiusura della glottide" è un normale riflesso di protezione delle basse vie aeree; sebbene il riflesso sia inibito dall'incremento della pressione intratoracica, spesso si manifesta in corso di ventilazione con atti controllati (ventilazione temporizzata o in frequenza di *back-up*) con la concomitante caduta della CO<sub>2</sub>. La "chiusura della glottide" tende a presentarsi durante atti controllati dal ventilatore che iniziano a seguito di una progressiva riduzione della frequenza respiratoria spontanea del paziente al di sotto dei livelli della frequenza di *back-up* preimpostata o in corso di apnea centrale. Con la risalita dei livelli di CO<sub>2</sub> in corso di apnea centrale si verifica la riapertura delle vie aeree superiori e la ripresa della ventilazione assistita. Molto spesso questo fenomeno determina una sorta di "periodismo respiratorio indotto dal ventilatore"<sup>5</sup>.

**APNEE CENTRALI CON CHIUSURA DELLA GLOTTIDE:** si possono diagnosticare unicamente con un monitoraggio cardiorespiratorio in corso di NIV al fine di porre diagnosi differenziale con gli eventi ostruttivi con *drive* respiratorio conservato (non basta lo scarico dei dati del ventilatore!). In tale caso saranno assenti i movimenti toraco-addominali e la curva di flusso a fronte della presenza sulla curva di pressione degli atti mandatori del ventilatore in modalità controllata (presenza simultanea

di una condizione ostruttiva evidente per l'assenza di generazione di flussi in corso di ventilazione di *back-up* associata a evento centrale per assenza di movimenti toraco-addominali).

**SOLUZIONE:** al fine di incrementare i livelli di CO<sub>2</sub> e ridurre il conseguente innescamento della "chiusura della glottide" e riduzione o assenza della frequenza respiratoria, è utile abbassare la frequenza di *back-up* preimpostata o passare a una modalità unicamente spontanea (ventilazione assistita) e valutare una riduzione della pressione di supporto<sup>5</sup>.

### Conclusioni

L'utilizzo della NIV domiciliare è prevalente durante le ore notturne. Il sonno influenza enormemente il comportamento dei vari ventilatori inducendo modificazioni del controllo della ventilazione, del controllo delle vie aeree superiori, del reclutamento dei muscoli respiratori in particolare nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria ipercapnica. Il *setting* della NIV impostato empiricamente in veglia può non essere predittivo di un'ottima ventilazione notturna. Di conseguenza l'efficacia della NIV può essere più correttamente

definita con revisione del *setting* dopo periodo di monitoraggio notturno.

L'analisi dettagliata delle curve di pressione, flusso, volume e perdita nei pazienti in ventilazione non invasiva domiciliare ci ha aperto un mondo sommerso che sta a noi imparare a conoscere.

### Bibliografia

- 1) JANSSENS JP, BOREL JC, PÉPIN JL, on behalf of the SomnoNIV Group. *Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation*. Thorax 2011; 66: 438-45.
- 2) GONZALEZ-BERMEJO J, PERRIN C, JANSSENS JP, ET AL.; SomnoNIV Group. *Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation*. Thorax 2012; 67: 546-52.
- 3) VRIJSEN B, CHATWIN M, CONTAL O, ET AL. *Hot topics in noninvasive ventilation: report of a working group at the international symposium on sleep-disordered breathing in Leuven, Belgium*. Respir Care 2015; 60: 1337-62.
- 4) DRES M, RITTAYAMAI N, BROCHARD L. *Monitoring patient-ventilator asynchrony*. Curr Opin Crit Care 2016; 22: 246-53.
- 5) ABOUSSOUAN LS, MIRELES-CABODEVILA E. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges*. Chest 2017; 152: 880-92.

## ERS SCHOOL COURSES IN EVIDENCE



### POTENTIALLY OPERABLE LUNG CANCER

11-13 February, 2019 (Hamburg, Germany)

[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### EBUS TRAINING PROGRAMME PART 1

19-20 February, 2019 (Heidelberg, Germany)

[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### PAEDIATRIC BRONCHOSCOPY

18-20 March, 2019 (Naples, Italy)

[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### EBUS TRAINING PROGRAMME PART 2

3 April - 31 March, 2019 (Amsterdam, Copenhagen, Heidelberg)

[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### INTERSTITIAL LUNG DISEASES

3-5 April, 2019 (Heidelberg, Germany)

[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

### THORACOSCOPY AND PLEURAL TECHNIQUES

9-12 April, 2019 (Marseille, France)

[www.ersnet.org/courses](http://www.ersnet.org/courses)

# Meccanismi di cortico-resistenza nelle patologie respiratorie croniche ostruttive

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

I corticosteroidi sono i farmaci anti-infiammatori più efficaci e ampiamente utilizzati per il trattamento di molteplici malattie infiammatorie croniche, tra queste l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Entrambe le patologie sono caratterizzate da un'inflammatione cronica delle vie aeree associata al reclutamento e coinvolgimento di numerose cellule e mediatori infiammatori. La maggior parte dei pazienti con BPCO e circa il 10% dei pazienti asmatici viene definito cortico-resistente: in questa sottoclasse di pazienti elevate dosi di corticosteroidi risultano inefficaci e ciò rappresenta un notevole problema per la gestione clinico-terapeutica del paziente. La conoscenza dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della cortico-resistenza può offrire nuove ipotesi di approccio farmacologico al fine di ottimizzare l'utilizzo dei corticosteroidi e potenziarne la loro efficacia anti-infiammatoria.

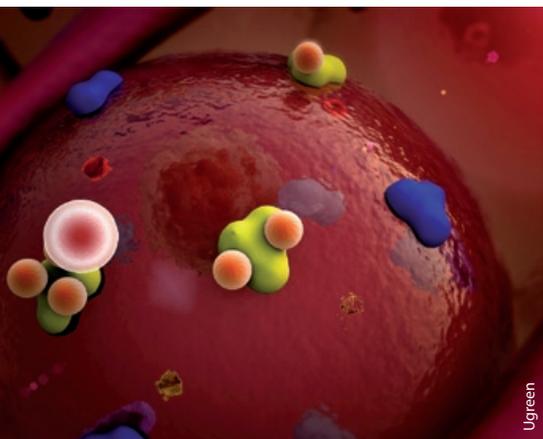
Sia l'asma grave che la BPCO, inoltre, sono caratterizzate da un elevato grado di stress ossidativo. Lo stress ossidativo viene generato da una massiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e da una ridotta capacità dell'organismo di bilanciare tale produzione con l'intervento di sostanze ad attività antiossidanti. Ci sono due possibili origini degli ossidanti: esogena o endogena. Fonti esogene di ossidanti sono gli inquinanti ambientali, il fumo di sigaretta, le infezioni (virali, batteriche, fungine, protozoarie). Fonti endogene di ossidanti sono le reazioni metaboliche o infiammatorie<sup>1</sup>. Numerosi studi hanno messo in evidenza che lo stress ossidativo ha un ruolo molto importante nell'attivazione di alcuni meccanismi responsabili della cortico-resistenza.

## Meccanismo d'azione dei corticosteroidi

I corticosteroidi agiscono legando nel citoplasma il loro recettore (GR). Esistono due isoforme di GR:  $\alpha$  e  $\beta$ . L'azione dei corticosteroidi viene mediata da GR $\alpha$  mentre GR $\beta$  lega il DNA ma non i corticosteroidi, agendo da inibitore dell'azione dei cortico-

<sup>1</sup> Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

<sup>2</sup> Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, [alessia.verduri@unimore.it](mailto:alessia.verduri@unimore.it)



steroidi. A seguito del legame col corticosteroide il recettore cambia conformazione, si distacca da una *heat shock protein 90* e tramite le importine raggiunge il nucleo. Nel nucleo, il complesso corticosteroide-GR lega a livello del promotore una regione GRE (*glucorticoid response elements*) e attiva o reprime la trascrizione genica. L'attivazione della trascrizione genica avviene tramite il reclutamento di complessi coattivatori CBP (*Creb binding protein*) che hanno un'intrinseca attività acetiltrasferasica, la quale consente di avviare la trascrizione di geni che codificano per proteine ad attività anti-infiammatoria. La principale attività dei corticosteroidi è tuttavia associata alla repressione della trascrizione di geni ad attività pro-infiammatoria che codificano per esempio per citochine, chemochine, molecole d'adesione.

### **Meccanismi molecolari di cortico-resistenza**

Sono diversi i meccanismi identificati associati alla cortico-resistenza, per lo più correlati alla traslocazione del GR o al processo di rimodellamento della cromatina.

#### *Ridotta traslocazione del GR*

La presenza di un ambiente infiamma-

torio ricco di citochine, nei pazienti asmatici gravi o BPCO, determina l'attivazione di enzimi chiamati chinasi responsabili della fosforilazione del GR. Tali fosforilazioni possono alterare e impedire la traslocazione nucleare del GR, il suo legame al DNA e quindi la sua attività. Tra le chinasi attivate sono da ricordare: la p38MAPK, la c-Jun kinase ed ERK.

#### *Aumento espressione GR $\beta$*

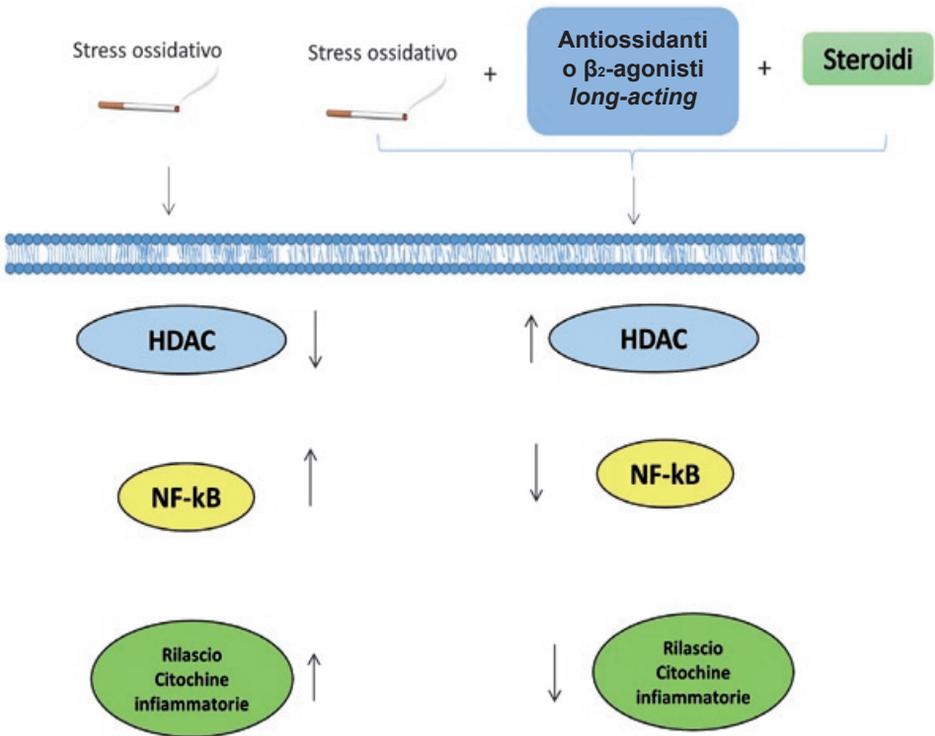
Nei pazienti asmatici cortico-resistenti è stato osservato un incremento dell'espressione GR $\beta$  che agendo come competitore negativo del GR $\alpha$  al legame col GRE impedisce allo steroide di agire tramite il GR $\alpha$ . Esperimenti condotti sui macrofagi alveolari in un gruppo di pazienti asmatici cortico-resistenti, in grado di ridurre l'espressione del GR $\beta$ , hanno mostrato che tale riduzione è associata a incrementata localizzazione nucleare del GR $\alpha$  e a ripristino della risposta agli steroidi<sup>2</sup>.

#### *Riduzione delle istone deacetilasi (HDAC)*

Il processo di rimodellamento della cromatina prevede una serie di modificazioni degli istoni, proteine attorno a cui si avvolge il DNA, formando i cromosomi. Tale processo svolge un ruolo critico nella regolazione dell'espressione genica.

L'acetilazione degli istoni a opera delle proteine HAT (istone acetil trasferasi) è associato all'apertura della cromatina, che diviene più accessibile all'RNA polimerasi e ai TF (fattori di trascrizione), che possono quindi attivare la trascrizione genica.

Dall'altro lato a opera delle HDAC si ha una rimozione dei residui acetili sugli istoni che comporta un ricompattamento della cromatina e repressione della trascrizione genica.



**Figura 1.** Effetti molecolari dello stress ossidativo e nuove strategie di intervento mediante l'utilizzo di antiossidanti o  $\beta_2$ -agonisti nelle terapie corticosteroidi.

Uno dei principali meccanismi di repressione degli steroidi prevede il reclutamento di HDAC2 in corrispondenza dei geni ad attività pro-infiammatoria, impedendo così a fattori di trascrizione quali NF-kB di attivare la trascrizione dei geni che codificano per proteine ad azione pro-infiammatoria (Figura 1).

Nei pazienti che rispondono debolmente agli steroidi si ha una riduzione dei livelli di HDAC2 e lo stress ossidativo svolge un ruolo primario nel determinare tale riduzione. A opera dello stress ossidativo si ha l'attivazione della fosfoinositide 3-chinasi (PI3K): tale chinasi fosforila HDAC2 e ne avvia la degradazione tramite il proteasoma. Anche lo stress nitrosativo è in grado di determinare delle modifiche, attraverso l'ubi-

quitinazione e inattivazione di HDAC2.

#### *Meccanismi immunitari*

È stato osservato nei pazienti asmatici gravi e nei BPCO un incremento del numero delle cellule T helper 17 (Th17), produttrici di interleuchina 17 (IL17), citochina che incrementa l'espressione del  $GR\beta$  nelle cellule epiteliali delle vie aeree, determinando così una più debole risposta agli steroidi.

#### **Nuove strategie terapeutiche**

Il futuro del trattamento delle forme cortico-resistenti di asma e BPCO prevede lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che hanno come obiettivo quello di contrastare i *pathway* correlati alla cortico-resistenza, in modo da ripristinarne la corretta risposta.

Farmaci in grado d'incrementare l'espressione di HDAC2 potrebbero essere nuove potenziali terapie in grado di contrastare alcuni meccanismi associati alla cortico-resistenza indotta dallo stress ossidativo. Diversi studi hanno mostrato l'efficacia nell'utilizzo di molecole come la teofillina, che essendo in grado d'inibire la PI3K può ripristinare l'attività di HDAC2. Altri studi hanno messo in evidenza che l'utilizzo di inibitori specifici verso le chinasi p38MAPK e c-Jun kinase è in grado d'incrementare la sensibilità agli steroidi.

L'aggiunta di  $\beta_2$ -agonisti inalatori a lunga durata d'azione alla terapia steroidea inalatoria è un altro approccio terapeutico in grado di aumentare l'efficacia dei corticosteroidi. Uno studio recente, condotto su un modello di cellule epiteliali bronchiali sottoposte a stress ossidativo indotto da esposizione a fumo di sigaretta, ha dimostrato che il formoterolo ( $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione) è in grado di ridurre lo stress mitocondriale grazie alla sua azione anti-ossidante ed è capace di bloccare alcuni meccanismi associati alla cortico-resistenza, potenziando gli effetti del fluticasone propionato<sup>3</sup>. La nanomedicina fornisce nuovi potenziali approcci terapeutici per i farmaci inalatori, massimizzandone la loro efficacia d'azione a livello locale, riducendo gli effetti sistemici e la frequenza delle somministrazioni. In uno studio è stato dimostrato che, coniugando il fluticasone propionato con un nuovo sistema nanoparticellare di natura lipidica, si ottiene una formulazione dello steroide più efficace in grado di controllare la risposta allo stress ossidativo, favorendo la risposta antiossidante e limitando la risposta immunitaria innata<sup>4</sup>. La combinazione dello steroide con una molecola antiossidante rappresenta un'altra possibile strategia per

migliorare l'attività dello steroide stesso in presenza di stress ossidativo. Uno studio ha dimostrato che l'utilizzo della carbocisteina combinata allo steroide è efficace nel controllare l'infiammazione e lo stress ossidativo, poiché tale molecola riesce a migliorare la risposta antiossidante e a incrementare i livelli di HDAC2, inibendo alcuni meccanismi associati alla cortico-resistenza<sup>5</sup>.

### Conclusioni

I corticosteroidi rimangono i farmaci più efficaci nel controllare l'infiammazione delle vie aeree, ma alcuni pazienti, proprio per l'elevato grado d'infiammazione e stress ossidativo, rispondono poco e male agli steroidi. Da qui l'importanza di approfondire la conoscenza e gli studi relativi ai meccanismi molecolari che determinano la cortico-resistenza, in modo da sviluppare nuovi approcci terapeutici che siano in grado di migliorare l'efficacia di azione dei corticosteroidi, tramite lo sviluppo di nuovi sistemi di *drug delivery* o tramite associazione degli steroidi con  $\beta_2$ -agonisti o con molecole antiossidanti.

### Bibliografia

- 1) AGGARWAL T, WADHWA R, THAPLIYAL N, ET AL. *Oxidative, inflammatory, genetic, and epigenetic biomarkers associated with chronic obstructive pulmonary disorder*. J Cell Physiol 2018. doi: 10.1002/jcp.27181.
- 2) BARNES PJ. *Glucocorticosteroids*. Handb Exp Pharmacol 2017; 237: 93-115.
- 3) FERRARO M, GJOMARKAY M, SIENA L, ET AL. *Formoterol and fluticasone propionate combination improves histone deacetylation and anti-inflammatory activities in bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2017; 1863: 1718-27.
- 4) BONDI ML, FERRARO M, DI VINCENZO S, ET AL. *Effects in cigarette smoke stimulated bronchial epithelial cells of a corticosteroid entrapped into nanostructured lipid carriers*. J Nanobiotechnology 2014; 12:46.
- 5) PACE E, FERRARO M, DI VINCENZO S, ET AL. *Comparative cytoprotective effects of carbocysteine and fluticasone propionate in cigarette smoke extract-stimulated bronchial epithelial cells*. Cell Stress Chaperones 2013; 18: 733-43.

# Il posizionamento dell'ossigenoterapia ad alti flussi umidificati nella gestione del paziente respiratorio critico

Emanuela Sirignano<sup>1</sup>

L'ossigeno è sicuramente uno dei farmaci più comunemente utilizzati nei reparti di medicina e di terapia intensiva.

Le tecniche di gestione di questo farmaco non si sono evolute per anni, fino alla recente comparsa dell'ossigenoterapia ad alti flussi con cannula nasale (HFNC), un sistema di fornitura dell'ossigeno, riscaldato e umidificato, con circuito aperto, nel quale è possibile impostare la  $FiO_2$  da somministrare (da 0,21 a 1,0) e un flusso di gas tale da essere superiore al picco di flusso inspiratorio del paziente (fino a 60 L/min).

Questo presidio fornisce una serie di vantaggi fondamentali, in quanto consente il *wash-out* dello spazio morto anatomico (2 mL/kg negli adulti, circa 3 volte maggiore nei neonati), l'effettiva somministrazione della  $FiO_2$  impostata e la fluidificazione delle secrezioni con miglioramento della *clearance* ciliare, in quanto il dispositivo emula l'equilibrio naturale di calore e umidità presente nei polmoni di soggetti sani (T: 37°C,  $H_2O$ : 44 mg/L, UR:100%) (Figura 1).

Tutti gli effetti dell'ossigenoterapia ad alti flussi conducono alla riduzione del lavoro respiratorio e le esperienze con tale tecnica sono concordi nell'indicare come

primo risultato rilevato un cambiamento nella dinamica respiratoria del paziente. Infatti, l'alto flusso fornito mediante cannule nasali genera una pressione espiratoria positiva (PEEP) per cui la pressione media nelle vie respiratorie è elevata per tutto il ciclo. Diversi studi hanno dimostrato questo effetto CPAP.

Alcuni mettono in relazione l'effetto PEEP con i miglioramenti osservati in alcuni parametri clinici, tra cui la riduzione della frequenza respiratoria e cardiaca.

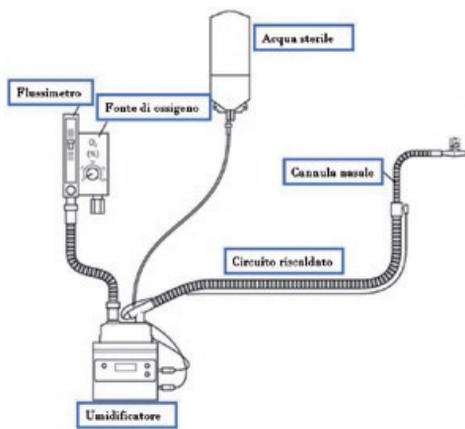
Tale *pattern* respiratorio, unitamente al *wash-out* dello spazio morto, favorisce, inoltre, l'eliminazione di  $CO_2$ .

Questo trattamento ha guadagnato notevole attenzione negli ultimi anni come mezzo alternativo di supporto respiratorio in pazienti critici.

I dati pubblicati si riferiscono principalmente al trattamento nei neonati, dove la bronchiolite rappresenta una delle principali indicazioni. Dopo l'introduzione dell'ossigenoterapia ad alti flussi, la frequenza delle intubazioni nei bambini con bronchiolite è scesa dal 23% al 9%, con riduzione della degenza media da 6 a 4 giorni.

Negli adulti non c'è una uniformità di dati, in quanto sono stati pubblicati studi sull'uso degli alti flussi in diverse condizioni patologiche, come l'insufficienza respiratoria

<sup>1</sup> U.O.C. Pneumologia e Fisiopatologia respiratoria, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli  
emanuela.sirignano@gmail.com



**Figura 1.** Schema ossigenoterapia ad alti flussi con cannula nasale.

ipossiemia, esacerbazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), trattamento pre e post-intubazione, apnee nel sonno, insufficienza cardiaca acuta e condizioni in cui sia controindicata l'intubazione.

Attualmente, in molti reparti di terapia intensiva, l'HFNC rappresenta il trattamento di prima linea nell'insufficienza respiratoria acuta, ossia quando il paziente richiede un flusso di ossigeno superiore a 9 L/min per mantenere la saturazione superiore al 92%; ove precocemente avviato, il trattamento con alti flussi è stato associato, inoltre, a una riduzione della permanenza in terapia intensiva e a una ridotta incidenza di eventi avversi. Alcuni studi hanno dimostrato che ogni giorno di ritardo nell'applicazione dell'HFNC aumenta la permanenza in terapia intensiva di mezza giornata.

Naturalmente il paziente deve essere strettamente monitorato per rilevare l'affaticamento muscolare, eventuali desaturazioni nonostante il pieno utilizzo del dispositivo o qualsiasi altro segno che indichi la necessità di un'intubazione tracheale urgente.

A oggi, per la gestione dell'insufficienza respiratoria acuta in tutte le sue fasi, eccetto

per i pazienti con sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS), in terapia intensiva, l'indicazione all'utilizzo dell'HFNC ha ricevuto la massima attenzione.

Una grande varietà di cause di insufficienza respiratoria acuta, che richiedono l'ammissione in terapia intensiva, è stata trattata con questo presidio, ma la polmonite ne ha rappresentato circa l'82%.

In tali soggetti, non solo il tasso di intubazione è paragonabile ad altre tecniche come la ventilazione meccanica non invasiva (NIV), ma anche in quelli che richiedevano l'intubazione, l'HFNC è stato usato per fornire ossigenazione durante la procedura.

Ovviamente, la presenza di una ulteriore insufficienza d'organo in un paziente con *distress* respiratorio dovrebbe guidare la scelta verso un'altra forma di supporto ventilatorio, vale a dire la ventilazione meccanica invasiva (Figura 2).

Esistono diversi dati di comparazione tra HFNC vs ossigenoterapia convenzionale e HFNC vs ventilazione meccanica non invasiva in soggetti con dispnea acuta e ipossiemia da lieve a moderata secondarie a polmoniti, riacutizzazioni di asma e di BPCO, insufficienza cardiaca congestizia, con valutazione anche del cambiamento della frequenza respiratoria, *comfort* dei soggetti, eventi avversi e tasso di ospedalizzazioni.

Sicuramente il vantaggio fondamentale rispetto alla NIV è dato dall'interfaccia che, in quest'ultima, tende ad aumentare lo spazio morto anatomico e spesso è poco tollerata dai pazienti, poiché causa di eruzioni cutanee, piaghe da decubito, irritazioni oculari o claustrofobia. Questi motivi portano alla sua interruzione precoce in circa il 22% dei pazienti sottoposti a trattamento con NIV.

Anche l'ossigenoterapia convenzionale ha evidenziato non pochi svantaggi: un flusso limitato, un'imprecisa e limitata  $FiO_2$ , intolleranza dovuta alla secchezza del gas inspirato e claustrofobia indotta dalla maschera oronasale.

L'HFNC, inoltre, ha dimostrato, se confrontata alla NIV, la non inferiorità per quanto riguarda il tasso di intubazione, la mortalità in terapia intensiva e i giorni senza ventilazione.

Nei pazienti trattati con l'HFNC si è messo in evidenza un miglioramento dei parametri respiratori già dopo 1 ora di ventilazione.

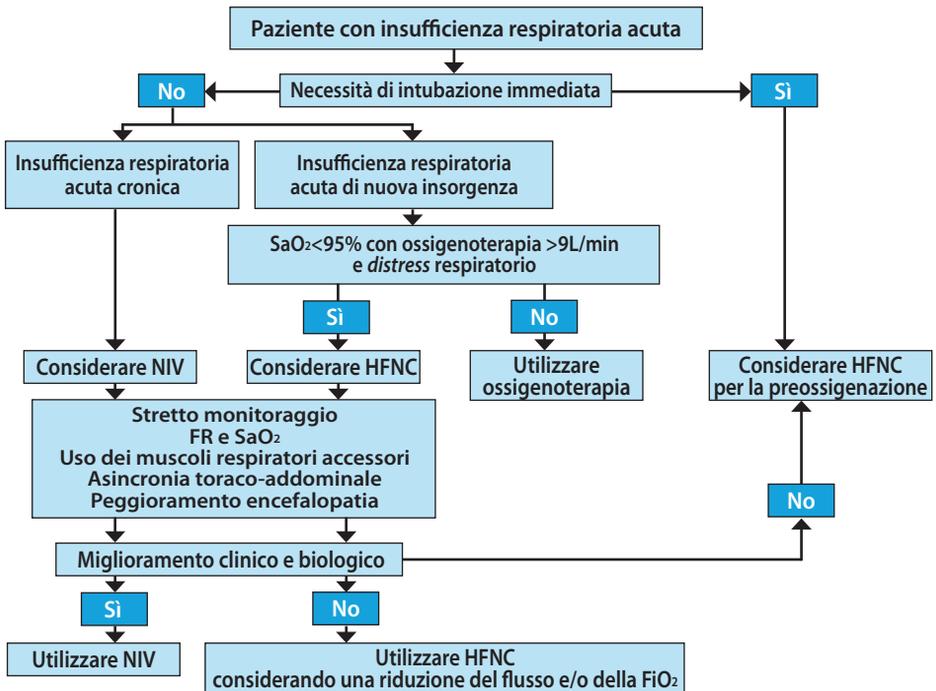
Attualmente uno dei principali problemi riscontrati nella pratica clinica sull'utilizzo di questa terapia è la difficoltà, da parte del clinico, di capire dove si inserisce

l'HFNC all'interno delle varie opzioni di trattamento del paziente respiratorio.

In molti la utilizzano come terapia sostitutiva alla NIV, probabilmente trascinati dagli studi che negli ultimi anni si stanno molto concentrando sull'utilizzo degli alti flussi nel trattamento dei pazienti con BPCO stabile con ipercapnia, traendo beneficio dal lavaggio delle vie aeree e dalla riduzione dello spazio morto che questo trattamento determina, nonché nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO e delle ospedalizzazioni.

Per quanto riguarda le controindicazioni, al momento non ne esistono di assolute per un trattamento con alti flussi, eccetto nel caso di ARDS.

Bisogna prestare maggiore attenzione sicuramente a quei pazienti in cui è con-



**Figura 2.** Protocollo gestione pazienti con insufficienza respiratoria acuta.

troindicato l'uso della NIV, fatta eccezione per i pazienti claustrofobici che dovrebbero ben tollerare le cannule nasali piuttosto che le interfacce usate nella NIV.

Alcuni autori hanno segnalato tre casi di gravi complicanze legate all'uso di questa terapia: pneumotorace destro in un neonato di 2 mesi con bronchiolite da virus respiratorio sinciziale trattato con un flusso di 8 L/min; pneumomediastino in un ragazzo di 16 anni con paralisi cerebrale trattato a 20 L/min e un pneumotorace destro in un bambino di 22 mesi con ematoma subdurale al flusso di 6 L/min. Ciò è dovuto all'assenza di una valvola di sicurezza per l'alta pressione. Non è da escludere che tali complicanze possano verificarsi anche negli adulti.

Attualmente i dati a disposizione riguardo l'utilizzo di questa metodica sono ancora contrastanti.

Ovviamente, trattandosi di un tipo di ossigenoterapia di relativo recente utiliz-

zo, necessita di ulteriori studi di coorte che ne chiariscano le indicazioni, le eventuali controindicazioni e i fattori associati al fallimento di questo trattamento.

### Bibliografia di riferimento

- BRÄUNLICH J, MAUERSBERGER F, WIRTZET H. *Effectiveness of nasal high flow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent.* BMC Pulm Med 2018; 18:14.
- GAUNT KA, SPILMAN SK, HALUB ME, ET AL. *High-flow nasal cannula in a mixed adult ICU.* Respir Care 2015; 60: 1383-9.
- HEGDE S, PRODAN P. *Serious air leak syndrome complicating highflow nasal cannula therapy: a report of 3 cases.* Pediatrics 2013; 131: e939-44.
- NISHIMURA M. *For critically ill patients, is high-flow nasal cannula oxygen delivery a suitable alternative to mechanical ventilation?* Respir Care 2015; 60: 307-8.
- NISHIMURA M. *High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults.* J Intensive Care 2015; 3: 15.
- RENDA T, CORRADO A, ISKANDAR G, ET AL. *High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia.* Br J Anaesth 2018; 120: 18-27.
- STORGAARD LH, HOCKEY HU, SCHANTZ LAURSEN B, MÖLLER WEINREICH U. *Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 1195-205.



**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.

MARR/ISTIT/REV000.2015

# Novità dal XXII Congresso Nazionale della SIMRI

**Nicola Ullmann<sup>1</sup>**

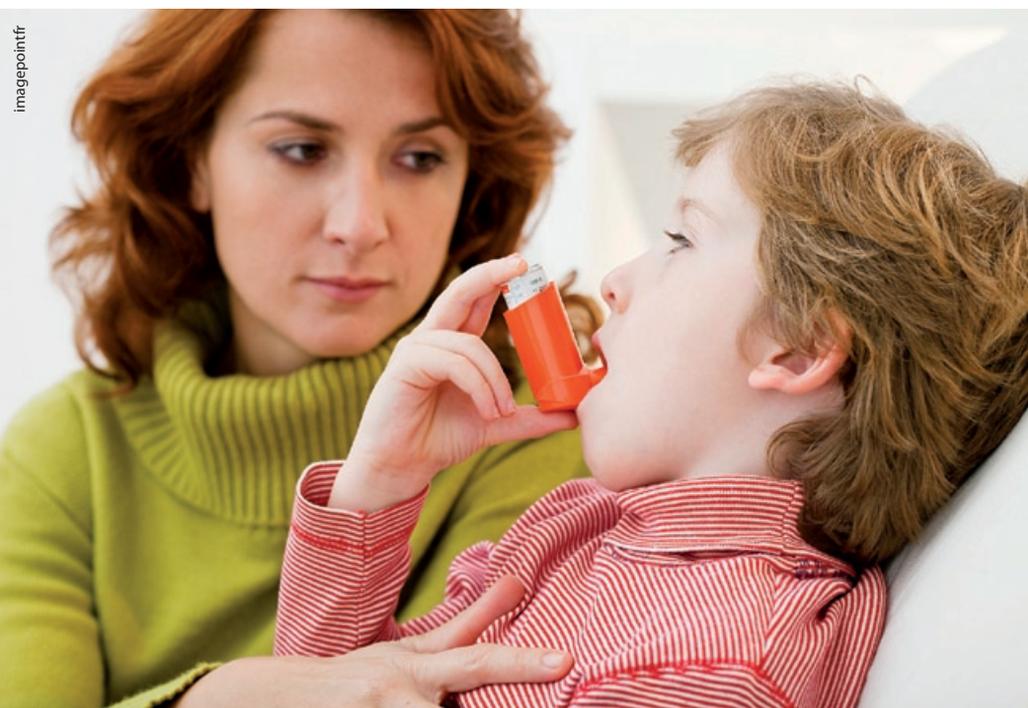
Dal 27 al 29 settembre 2018 si è svolto il XXII Congresso Nazionale della SIMRI che ha visto trattare i temi più importanti nel campo della pneumologia pediatrica da parte di relatori provenienti dai più importanti centri pediatrici nazionali e internazionali. Il congresso è stato anche una grande opportunità per i giovani provenienti da tutta Italia per presentare i risultati dei loro lavori di ricerca. In questo breve articolo vorrei proprio riportare le novità dal mondo giovane e in particolare riassumere i risultati dei lavori di ricerca, vincitori del premio “SIMRI giovani”.

La dott.ssa Laura Petrarca del gruppo del prof. Fabio Midulla, attraverso l'analisi dei dati su pazienti affetti da bronchiolite, suddivisi per classi di età, ha confermato la necessità di una definizione precisa e condivisa di cosa si intenda per bronchiolite e di quali pazienti vadano inclusi negli studi. Quanto è stato notato dai colleghi è che i bambini più grandi (>12 mesi di età) presentano un quadro clinico caratterizzato maggiormente da sibili espiratori che risponde alla terapia broncodilatatrice. Que-

sta categoria di pazienti più grandi, inclusa dai ricercatori americani negli studi sulla bronchiolite, sembra potersi sovrapporre a quella di *wheezing* prescolare e pertanto rappresentare una patologia differente. Uniformare la popolazione degli studi clinici è pertanto fondamentale per comprendere l'efficacia e/o la necessità di terapia oltre alla stessa patogenesi della bronchiolite.

Altro studio molto interessante presentato al Congresso Nazionale è stato condotto dal dott. Salvatore Fasola del gruppo della prof.ssa Stefania La Grutta. I colleghi hanno valutato le conoscenze dei genitori di bambini asmatici rispetto alla patologia di base dei figli attraverso un'analisi specifica *Latent Class Analysis*. I dati hanno mostrato che solo il 60% dei genitori è risultato appartenente alla categoria “alti conoscitori” delle problematiche e terapie asmatiche e questa categoria risulta essere caratterizzata da genitori con livelli di istruzione maggiore (diplomati e laureati) e con figli atopici. Il risultato più importante però è che i figli dei genitori con bassa conoscenza hanno avuto un numero maggiore di accessi al pronto soccorso, pertanto gli autori concludono che aumentare la conoscenza delle famiglie dei bambini asmatici potreb-

<sup>1</sup> U.O.C. Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma  
nicola.ullmann@opbg.net



be ridurre gli accessi ospedalieri evitabili e di conseguenza le spese sanitarie.

Un altro contributo importante sul tema dell'asma, presentato in occasione del Congresso Nazionale, è stato portato dalla dott.ssa Marta Florile del gruppo del prof. Giorgio Piacentini, attuale Presidente SIMRI. La collega ha studiato l'utilità della Tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT), metodica non invasiva che utilizza onde pressorie per valutare la meccanica respiratoria, nella valutazione funzionale del paziente affetto da asma da sforzo. Lo studio condotto su 66 pazienti pediatriche ha dimostrato che la FOT può essere un valido supporto al più diffuso esame spirometrico nella diagnosi dell'asma da sforzo. Inoltre, visto che la FOT richiede solamente una minima collaborazione da parte del paziente, può essere utilizzata anche in bambini più piccoli di età prescolare che

non sono in grado di eseguire un esame spirometrico.

La dott.ssa Valentina Ferraro del gruppo di Padova, in collaborazione con i colleghi olandesi di Rotterdam, ha invece presentato uno studio interessante sull'utilizzo della tomografia computerizzata (TC) per l'analisi quantitativa delle vie aeree e arterie in bambini affetti da discinesia ciliare primitiva (DCP). Lo studio retrospettivo ha coinvolto 13 pazienti con DCP e 12 controlli tutti afferenti all'ospedale olandese. L'analisi quantitativa sulle immagini TC ha permesso di dimostrare che la misura assoluta del diametro interno e esterno della vie aeree e i loro rispettivi rapporti sono risultati maggiori nei pazienti affetti da DCP rispetto ai controlli. Considerando invece lo spessore della parete della via aerea e il rispettivo rapporto e il diametro dell'arteria, questi sono risultati minori dei

DCP rispetto ai controlli. In conclusione, lo studio ha confermato che nei pazienti affetti da DCP le vie aeree sono più dilatate, ovvero presentano maggiormente pre-bronchiectasie e bronchiectasie, e la parete delle vie aeree risulta meno spessa. La localizzazione delle bronchiectasie inoltre risulta essere più frequentemente a livello del lobo medio, della lingula e dei lobi inferiori.

Infine, la dott.ssa Alessandra Favoriti del gruppo del prof. Giancarlo Tancredi, ha condotto uno studio molto innovativo sui pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). In questa tipologia di pazienti, il coinvolgimento cardiaco, e in particolare il cuore polmonare, è sempre stato considerato un quadro secondario al danno polmonare. La Dott.ssa Favoriti e i coautori attraverso uno studio cardiaco precoce hanno invece identificato un indice sensibile per la valutazione della funzione diastolica, come il Tempo di Rilasciamento Isovolumico, significativamente ridotto nei soggetti FC. Questi dati suggeriscono pertanto la presenza di un *remodelling* cardiaco precoce, apparentemente indipendente dal danno polmonare, che pertanto suggerisce la necessità di uno *screening* cardiologico esteso, completo di studio ecocardiografico, per questi pazienti anche negli stadi iniziali di malattia.

In conclusione, il XXII Congresso Nazionale SIMRI, grazie anche ai numerosi contributi dei giovani della SIMRI (in questo articolo purtroppo ho potuto riportare solo i lavori dei ricercatori vincitori dei premi giovani), ha offerto studi innovativi nell'ambito delle principali patologie respiratorie arricchendo il programma scientifico in modo significativo.

È stata, inoltre, l'occasione per portare avanti la campagna educativa sui rischi

legati al fumo, dal titolo "Dai un calcio al fumo". Questa campagna, avviata ormai quattro anni fa, si basa su incontri svolti nelle scuole della città in cui si tiene il congresso annuale della Società, durante i quali i pediatri, insieme ai docenti dei bambini di scuola elementare e media, illustrano che cos'è il fumo di sigaretta e perché è dannoso. In seguito, agli alunni viene chiesto di produrre dei cartelloni sul tema che vengono esposti durante tutta la durata del convegno.

Anche a Pisa, quindi, i pediatri e gli specializzandi della U.O. di Pediatria dell'A.O.U.P., diretta dal prof. Diego Peroni, hanno incontrato più di 350 alunni e i ragazzi della Scuola Calcio Pisa Ovest. L'evento finale della campagna è stato realizzato con un incontro all'auditorium del Palazzo dei Congressi di Pisa, rivolto ai ragazzi e ai loro genitori, durante il quale sono stati ribaditi i principali messaggi della campagna: niente fumo e tanto sport. A questa occasione sono intervenuti anche il prof. Giorgio Piacentini, Presidente SIMRI, la prof.ssa Stefania La Grutta, delegata SIMRI per GARD Italia, la dr.ssa Maria Elisa Di Cicco, pediatra della U.O. Pediatria di Pisa, e il Dr. Soldateschi. Al termine degli interventi dal palco, gli alunni hanno giocato su alcuni campetti da calcio, sui quali era possibile abbattere delle sigarette calciando un pallone e hanno potuto essere sottoposti a una valutazione della funzionalità respiratoria.

Detto ciò, concluderei invitando tutti i lettori al prossimo Congresso SIMRI 2019 perché sarà sicuramente ricco di altre novità scientifiche.

# Il ruolo educativo dell'infermiere nel paziente con insufficienza respiratoria cronica

**Maria Di Capua<sup>1</sup>**

Negli ultimi decenni stiamo assistendo a un incremento sempre maggiore di malattie croniche respiratorie a causa probabilmente dell'aumento dell'inquinamento atmosferico, delle abitudini di vita scorrette e dell'invecchiamento della popolazione. Tutto questo determina un enorme impatto sui pazienti, le loro famiglie e i sistemi sanitari. Inoltre, la gestione a lungo termine di tali patologie comporta da parte degli operatori sanitari e in particolare dell'infermiere una costante attenzione e dedizione. Da qui nasce l'esigenza di adottare da parte dell'infermiere un progetto educativo personalizzato. Quest'ultimo serve per sviluppare dei percorsi che possano coinvolgere il paziente nell'autogestione della propria patologia, affinché diventi il "protagonista della cura", in quanto, dal momento della diagnosi, dovrà essere costante il suo impegno per mantenere un buono stato di salute per il resto della vita (Figura 1).

L'insufficienza respiratoria cronica comporta per il paziente una qualità della vita scadente caratterizzata da:

- dispnea e fatica muscolare;
- ridotta partecipazione ad attività lavorative;
- difficoltà di gestione della terapia medica;
- problematiche psicosociali e relazionali;
- malnutrizione;
- frequenti riacutizzazioni.

Pertanto un approccio educativo mirato, personalizzato e costante nel tempo diventa di cruciale importanza per ottimizzare la condizione fisica del paziente, migliorare i sintomi, la qualità di vita personale e la partecipazione alle attività sociali.

La funzione di educazione terapeutica dell'infermiere è di fondamentale importanza come si evince dal D.M. 739/94 del Profilo Professionale ove all'art. 2 si sancisce che: "l'assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa è di natura tecnica, relazionale, educativa".

Per fare questo l'infermiere ha bisogno di un metodo che deve essere costante-

<sup>1</sup> U.O. Pneumologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Cassano delle Murge (BA)  
*maria.dicapua@icsmaugeri.it*



**Figura 1.** Modello di percorso assistenziale. Mod. da: Piano Nazionale della Cronicità, 2016.

mente adattato alle varie esigenze del paziente e che prevede:

- l’analisi del bisogno educativo;
- la progettazione e la pianificazione, attraverso la definizione degli obiettivi educativi da raggiungere;
- l’attuazione, attraverso incontri informativo-educativi, addestramento, ecc.;
- la valutazione, controllando i risultati ottenuti.

L’infermiere per stilare un piano educativo efficace nel paziente con insufficienza respiratoria cronica dovrà considerare in lei/lui:

- il livello d’istruzione;
- il peso corporeo;
- le abitudini tabagiche;
- il grado di attività fisica;
- il grado di conoscenza dei fattori di rischio per la patologia;
- la capacità di riconoscere precocemente segni e sintomi di acuzie;
- la capacità di autogestione della terapia.

A questo punto l’infermiere procederà alla pianificazione degli interventi educativi e di supporto alla gestione delle problematiche legate a:

- dispnea;

- stato nutrizionale;
- eliminazione delle secrezioni tracheo-bronchiali;
- cessazione dell’abitudine al fumo;
- alterazioni del sonno;
- complicanze acute.

### Strategie per la gestione della dispnea

Per gestire la dispnea risulta di fondamentale importanza insegnare il corretto utilizzo della terapia inalatoria. Tale terapia, se effettuata correttamente, aumenta il limite di tolleranza all’esercizio, diminuendo la sensazione di dispnea e di fatica muscolare.

I vantaggi della terapia inalatoria sono:

- l’azione locale del farmaco, riducendo l’uso di quelli per via sistemica;
- il facile utilizzo essendo maneggevoli;
- l’adattabilità in situazioni di emergenza grazie al loro veloce assorbimento.

Gli svantaggi sono sempre collegati a un non corretto utilizzo dei *device* (es. dispersione del farmaco con conseguente malassorbimento). Per questo è fondamentale l’addestramento da parte dell’infermiere al corretto utilizzo dei dispositivi.

Inoltre, nei pazienti in ossigenoterapia a lungo termine, il corretto utilizzo dell’os-

sigeno può aiutare a eseguire le attività di vita quotidiana e a sostenere intensità di esercizio fisico maggiori.

Si insegna quindi come utilizzare correttamente l'ossigeno a riposo e sotto sforzo, che è, a tutti gli effetti, un farmaco e che va utilizzato seguendo la prescrizione medica.

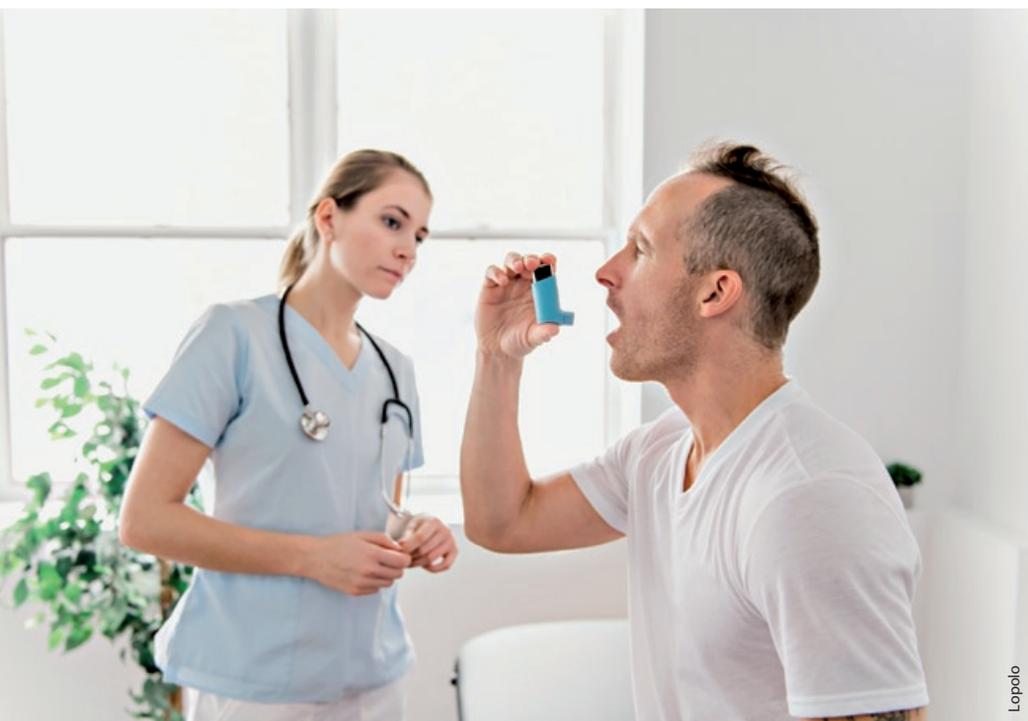
### Aspetti nutrizionali

Mantenere un indice di massa corporea (BMI) nella norma nei pazienti con patologia cronica respiratoria è fondamentale per mantenere un buono stato di salute. La malnutrizione porta a una depressione del sistema immunitario, a una diminuzione della forza muscolare e quindi anche dei muscoli respiratori. Al contrario il sovrappeso comporta alterazioni della meccanica respiratoria legati a una riduzione dell'ampiezza dei movimenti del diaframma e della gabbia toracica a causa

del tessuto adiposo. Ciò comporta una riduzione della capacità polmonare totale e l'aumento del lavoro respiratorio. Inoltre, l'incremento di peso potrebbe determinare o peggiorare la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Per questi motivi bisogna educare il paziente a un'alimentazione sana ed equilibrata.

### Liberare le vie aeree dalle secrezioni tracheobronchiali

La patologia respiratoria cronica può determinare una limitazione nella capacità di trasporto e rimozione del muco dai bronchi. Per favorire la mobilizzazione delle secrezioni si educa il paziente a migliorare, ove possibile, l'efficacia della tosse, assumere delle posture che favoriscano l'espettorazione e umidificare gli ambienti di vita per contribuire ad ammorbidire le secrezioni.



### **Favorire la cessazione dell'abitudine al fumo**

Smettere di fumare per un forte fumatore non è cosa semplice. Oltre a consigliare al paziente di sostituire il fumo con il movimento e piccole attività fisiche, tenendo a portata di mano dei diversivi poco calorici per superare i momenti critici come gomme da masticare o caramelle, si può indirizzare il paziente a rivolgersi a un centro antifumo dove poter ricevere l'adeguato supporto per liberarsi dalla dipendenza.

### **L'importanza di un buon sonno/riposo**

Molto importante è insegnare al paziente tecniche che possono promuovere il sonno, in quanto la sensazione di riposo al risveglio è necessaria per affrontare le attività di vita quotidiana. Si suggerisce quindi di: coricarsi solo quando si avverte sonno, evitare bevande che contengano caffeina, rialzare lo schienale del letto per favorire l'espansione polmonare, ecc. Nei pazienti con insufficienza respiratoria notturna si spiega come posizionare l'ossigenoterapia e/o la ventiloterapia secondo la prescrizione medica, appena prima di coricarsi.

### **Identificare precocemente segni e sintomi di acuzie**

Si insegna al paziente a porre attenzione, riferendoli al medico, alla comparsa improvvisa di alcuni sintomi indicativi di acuzie:

- aumento della temperatura corporea;
- variazioni caratteristiche dell'espettorato;
- aumento della dispnea e dell'astenia;
- calo ponderale o aumento del peso con la comparsa di edemi declivi.

### **Verifica dell'apprendimento**

Fondamentale è verificare periodicamente l'efficacia dell'intervento educativo,

valutando se il paziente è in grado di autogestirsi in maniera corretta. Un paziente compliant è in grado di:

- identificare segni e sintomi di complicanze acute;
- identificare i fattori di rischio per la sua patologia;
- dimostrare di gestire correttamente la terapia prescritta dal medico;
- dimostrare di aver appreso le tecniche per una buona cura di sé.

Inoltre, se l'intervento educativo è stato efficace sul paziente, egli riferirà di aver fatto minor ricorso a ricoveri ospedalieri, visite in P.S., uso di corticosteroidi orali e antibiotici. Questo dovrebbe motivarci ogni giorno a dedicare il giusto tempo durante la nostra assistenza infermieristica all'attività educativa dei pazienti. Solo in questo modo si otterranno i più importanti risultati di efficacia a lungo termine sulla cronicità, dando la possibilità al paziente di vivere serenamente anche presso il proprio domicilio.

### **Bibliografia di riferimento**

- JUALL CARPENITO-MOYET L, *Piani di assistenza infermieristica e documentazione*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 2015.
- CRISAFULLI E, D'ABROSCA F, DELICATI O, ET AL.; a nome del Gruppo di Studio "Pneumologia Riabilitativa e Assistenza Domiciliare" dell'AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) e di ARIR (Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria). *Raccomandazioni italiane sulla Pneumologia Riabilitativa. Evidenze scientifiche e messaggi clinico-pratici*. Rivista Italiana di Fisioterapia e Riabilitazione Respiratoria 2016; 15:14-35.
- LEO C, SABATO E, NARRACCI O. *La gestione del paziente con Insufficienza Respiratoria Cronica*. Progetto di ricerca: Metodologie e strumenti per la standardizzazione di percorsi diagnostici e terapeutici, [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)
- Ministero della Salute. *Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016*.

# Nutrizione, attività fisica e patologie respiratorie

**Andreina Bruno<sup>1</sup>**  
**Elisabetta Pace<sup>1</sup>**  
**Giuseppe Insalaco<sup>1</sup>**

Il cibo, l'inquinamento, lo stress, e la ridotta attività fisica contribuiscono all'incremento delle malattie croniche e degenerative. L'obesità, così come l'alterato stato di nutrizione e l'inattività fisica, costituiscono oggi fattori di rischio direttamente correlati con l'insorgenza delle *Non communicable diseases* (NDS), ovvero quelle patologie a base infiammatoria, tra cui le patologie respiratorie. Sia in ambito scientifico che in ambito clinico gli pneumologi stanno adesso iniziando a rilevare l'impatto dell'obesità e dell'alterato metabolismo sull'insorgenza delle comuni patologie respiratorie: l'obesità è dunque considerata un forte fattore di rischio per l'insorgenza di asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sindrome delle apnee ostruttive (OSAS), sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS), ipertensione polmonare, rigetto dei trapianti polmonari e, alterando la regolazione del sistema immunitario, determina anche una maggiore suscettibilità alle infezioni dell'apparato respiratorio<sup>1</sup>. L'obesità dunque è una patologia multifattoriale, caratterizzata da cambiamenti di tipo nutrizionale, dell'attività fisica, del microbiota intestinale, del meta-

bolismo cellulare, e da fattori immunitari innati e acquisiti. Sono stati proposti vari fattori che collegano l'obesità con le patologie respiratorie, tra cui condizioni genetiche comuni, fattori inquinanti ambientali, disregolazioni metaboliche e mitocondriali, comorbilità associate. Inoltre, è stato dimostrato che alimentarsi in modo non idoneo rispetto alle proprie esigenze nutrizionali determina deficit muscolari come in pazienti affetti da BPCO, da fibrosi cistica e da tumore polmonare<sup>2</sup>. La sarcopenia oggi negli Stati Uniti è una patologia riconosciuta, con un suo *International code disease* e può essere facilmente diagnosticata presso gli ambulatori di pneumologia, con dei semplici *test*, che valutano la scarsa massa e forza muscolare e la scarsa prestazione fisica. Una nutrizione inappropriata è anche una delle cause della obesità sarcopenica o della sarcopenia senza obesità. In questo contesto rientra anche la valutazione e una eventuale supplementazione della vitamina D, recentemente identificata, oltre che come fattore fondamentale per la calcificazione ossea e per la salute dell'apparato scheletrico, come un ormone di crescita muscolare. La cura dei pazienti affetti da patologie respiratorie dunque dovrebbe comprendere anche una valutazione di *marker* nutrizionali (tra cui il dosaggio di

<sup>1</sup> Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare A. Monroy (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo, [andreinabrn@gmail.com](mailto:andreinabrn@gmail.com)

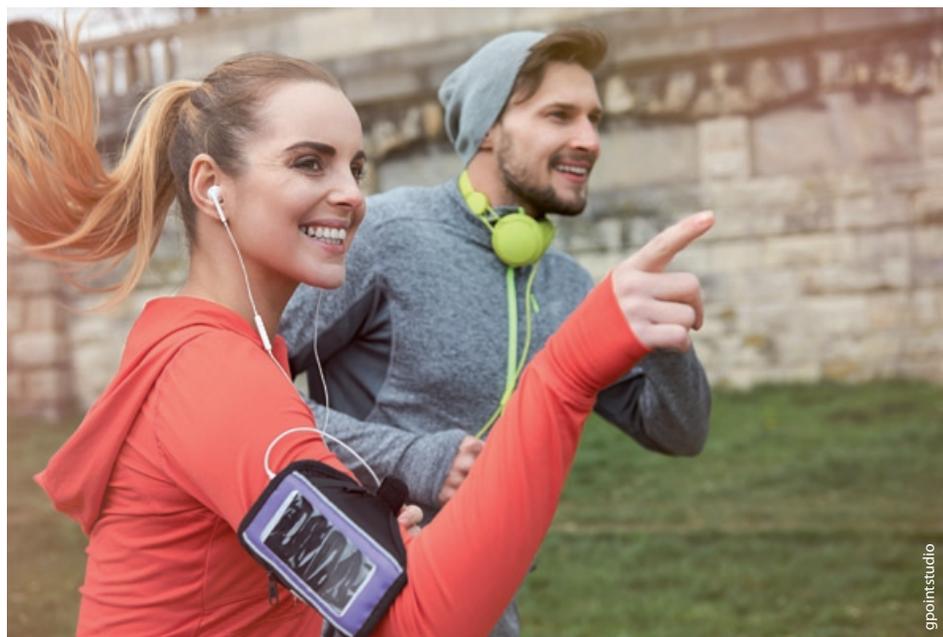
vitamina D, per esempio) unitamente allo studio della composizione corporea, del grado di idratazione e della quota di componente muscolare attiva (attraverso l'uso della bioimpedenziometria) e della valutazione della forza muscolare (attraverso l'uso del dinamometro *handgrip*). Per la sarcopenia in soggetti affetti da BPCO, per esempio può risultare utile una supplementazione nutrizionale, con miscele di aminoacidi essenziali (EAA), aminoacidi ramificati (BCAA), omega-3 PUFAs, e vitamina D, associata a esercizio fisico di resistenza personalizzato. Inoltre, come approccio preventivo di medicina respiratoria, s'inserisce pienamente il concetto dell'attività fisica: la stessa eterogeneità dei pazienti affetti da BPCO ha portato l'approccio medico a essere anche preventivo, predittivo, partecipativo e personalizzato (*4P medicine*)<sup>3</sup>. Questo messaggio si conferma per i pazienti asmatici non severi, in cui è stato dimostrato come l'attività fisica moderata correli con una migliore funzione respiratoria e una migliore composizione corporea, in termini di massa cellulare e di stato di idratazione<sup>4</sup> e che il numero di soggetti affetti da diabete di tipo II e da OSAS, sia maggiore nei pazienti asmatici obesi rispetto agli asmatici normopeso. L'approccio al paziente asmatico deve comprendere non solo la terapia farmacologica, ma anche l'attività fisica/allenamento e una corretta nutrizione, per garantire l'*asthma control*, sia in pazienti obesi che non. Anche nel contesto di soggetti affetti da sindrome delle apnee ostruttive è stata recentemente valutata la correlazione tra stato di nutrizione e dieta. Un recente lavoro condotto su oltre 100 pazienti con diversi gradi di severità dell'OSAS ha dimostrato una significativa riduzione dei livelli di vitamina D con correlazione inversa al grado di severità della malattia. BPCO, asma e OSAS sono infatti patologie respiratorie che



correlano con lo stato infiammatorio relativo alla obesità e alla scarsa massa muscolare: infatti è ormai ben noto che sia il tessuto adiposo, che produce le adipochine, con azione prevalentemente pro-infiammatoria, che il muscolo scheletrico, che produce le miochine, con azione prevalentemente anti-infiammatoria, sono degli organi endocrini veri e propri, che regolano il metabolismo energetico e che influenzano la funzione respiratoria. La sedentarietà e di conseguenza l'inattività fisica può determinare, considerata anche la genetica del soggetto, un eccesso di tessuto adiposo e quindi una condizione predisponente a uno stato di *low grade state of inflammation*, mediato proprio dalle adipochine infiammatorie. Tra queste appare avere un ruolo chiave la leptina: prodotta e secreta prevalentemente dal tessuto adiposo bianco; la leptina ha il ruolo principale a livello ipotalamico di inibire il *food intake* e a livello periferico di aumentare il dispendio energetico. La leptina è una molecola pleiotropica che modula differenti sistemi biologici, incluso quello riproduttivo, termogenetico, del metabolismo osseo e immunitario. A livello dell'apparato respiratorio, la leptina gioca un ruolo importante, sia come regolazione dell'immunità relativa alle patologie respiratorie che della corretta proliferazione epiteliale bronchiale e nasale, in presenza o

assenza di patologie cronicoinfiammatorie, come l'asma, la BPCO, la rinite allergica e il tumore. La leptina può essere impiegata come *marker* pro-flogistico del paziente pneumologico in quanto appare avere un duplice ruolo nella circolazione sistemica e nelle vie respiratorie: 1) esiste una correlazione positiva tra la leptinemia, il fibrinogeno e la proteina C reattiva; 2) a livello epiteliale polmonare e nasale; il *pathway* leptina-leptina recettore rappresenta un *marker* di protezione in quanto la sua espressione è ridotta nell'epitelio bronchiale dei soggetti BPCO, dei pazienti asmatici, e nell'epitelio di turbinati nasali di soggetti allergici, rispetto ai soggetti sani. Diversi studi hanno infatti dimostrato che la leptina è secreta dalle cellule epiteliali bronchiali, dagli pneumociti di tipo II e dai lipofibroblasti. In questo contesto si ipotizza un ruolo terapeutico per la leptina ricombinante, terapia non solo in ambito metabolico ma anche in quello respiratorio. A tal proposito, è stato dimo-

strato in topi obesi che la somministrazione acuta nasale, ma non intraperitoneale di leptina ricombinante riduce il numero di desaturazioni di ossigeno in fase REM, superando la barriera ematoencefalica e migliorando la sintomatologia dell'OSAS, indipendentemente dalla regolazione del peso corporeo. Nel contesto del tumore al polmone invece, la letteratura ad oggi è concorde nel valutare la leptina come un fattore pro-tumorale, pro-angiogenico e proliferativo, sostenendo anche l'ipotesi della correlazione tra adiposità, infiammazione e tumore al polmone. Nel dettaglio, nell'ambito del tumore al polmone, deve essere posta attenzione nella prescrizione di complessi multivitaminici, alla luce delle evidenze scientifiche che riportano, già in lavori condotti più di trent'anni fa (studio ATBC e studio CARET), come la supplementazione di beta-carotene (precursore della Vitamina A) e della Vitamina E, piuttosto che proteggere dall'insorgenza di tumore al polmone, ne aumenta l'incidenza



e la mortalità, soprattutto in soggetti fumatori maschi. Questo dato viene recentemente confermato in un lavoro pubblicato su *Lancet Oncology* nel 2017, dove viene riportato che l'integrazione con il beta-carotene e la vitamina E aumenta l'incidenza del tumore polmonare, gastrico e della prostata, quest'ultimo fino al 17%<sup>5</sup>. In contrasto alla condizione infiammatoria concomitante alla obesità e al tumore, l'attività fisica oggi può rappresentare un ottimo strumento di prevenzione primaria e coadiuvante la terapia in caso di patologia esistente: l'esercizio fisico infatti incrementa il muscolo scheletrico e produce una serie di miocchine anti-infiammatorie, prima tra queste l'irisina, di recente scoperta, che gioca un ruolo chiave nell'equilibrio metabolico tra il muscolo, il tessuto adiposo e le ossa, inducendo la transdifferenziazione da tessuto adiposo bianco a tessuto adiposo bruno (aumento del dispendio energetico), e che è positivamente correlata alla forza muscolare e alla densità minerale ossea. L'attività fisica e il miglioramento della composizione corporea, in termini di massa muscolare e idratazione, oltre che di massa grassa, potrebbero rappresentare un importante elemento che contrasta il fattore di rischio sedentarietà, obesità e fumo di sigaretta, proprio sulla base dei meccanismi biochimici delle miocchine che contrastano le adipochine. Di contro, l'inattività fisica, con conseguente aumento del tessuto adiposo, potrebbe rappresentare un fattore di rischio, unitamente al fumo di sigaretta, per il tumore al polmone. Ad oggi, dunque, soggetti affetti da patologie respiratorie dovrebbero essere assistiti anche da un punto di vista nutrizionale e di valutazione della composizione corporea, al fine di migliorare il proprio stato patologico, evitare le riacutizzazioni e le ospedalizzazioni e migliorare la risposta alla terapia. Negli ambulatori, utilizzare stru-

menti semplici, non invasivi, di facile applicazione e di alta ripetibilità come la bioimpedenziometria e il dinamometro, potrebbe rappresentare un passo avanti nella diagnosi e nel *follow-up* terapeutico della patologia respiratoria. Per migliorare la composizione corporea e ridurre la componente infiammatoria bisognerebbe considerare una nutrizione specificatamente bilanciata in proteine, lipidi e carboidrati e se necessario, ricorrere all'utilizzo di aminoacidi essenziali e ramificati, unitamente alla prescrizione dell'attività fisica al pari di una prescrizione farmacologica, mirata e personalizzata.

### Conclusioni

In questo contesto, una nutrizione personalizzata associata ad attività fisica e integrata da specifici nutraceutici laddove strettamente necessario (per esempio integrare con le vitamine solo quando queste sono al di sotto della soglia minima), rappresenta uno strumento efficace e imprescindibile per il mantenimento dello stato di salute (prevenzione primaria) oltre che per il miglioramento di un eventuale stato patologico (prevenzione secondaria e terziaria).

### Bibliografia

- 1) SURATT BT, UBAGS NDJ, RASTOGI D, ET AL.; Allergy, immunology, and inflammation assembly. An official American Thoracic Society workshop report: obesity and metabolism. An emerging frontier in lung health and disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1050-9.
- 2) GEA J, SANCHO-MUÑOZ A, CHALELA R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 12): S1332-54.
- 3) SCHOLS AM. The 2014 ESPEN Arvid Wretling Lecture: metabolism & nutrition: shifting paradigms in COPD management. *Clin Nutr* 2015; 34: 1074-9.
- 4) BRUNO A, UASUF CG, INSALACO G, ET AL. Nutritional status and physical inactivity in moderated asthmatics: A pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4485.
- 5) CUZICK J. Preventive therapy for cancer. *Lancet Oncol* 2017; 18: e472-82.

# BPCO, arriva in Italia, in un unico inalatore, la prima tripla associazione fissa in formulazione *extrafine*

**Chiara Finotti<sup>1</sup>**

Presentata a Milano una nuova opzione terapeutica per quella che a oggi è considerata la quarta causa di morte nel mondo e che è destinata a diventare la terza entro il 2030. Si tratta della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), una malattia polmonare progressiva non completamente reversibile, caratterizzata da un'ostruzione cronica delle vie aeree. È stata infatti approvata in Italia la prima tripla associazione fissa *extrafine*, somministrata in un unico inalatore.

Una vera e propria rivoluzione se si pensa che la BPCO è una condizione estremamente invalidante, con un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente che, nelle forme più gravi, non riesce più a svolgere le normali attività quotidiane. I dati dicono che la BPCO in Italia provoca il 50-55% delle morti per malattie respiratorie con un'incidenza sulla popolazione adulta attorno al 6%,

ovvero 3,5 milioni di persone con tassi più elevati nelle regioni meridionali.

“Negli ultimi anni è cambiato il modo di guardare al *management* della patologia. Prima il *focus* era sulla severità dell'ostruzione delle vie respiratorie ora sotto i riflettori vi sono gli obiettivi clinici del paziente: sintomi respiratori, qualità della vita, riacutizzazioni della malattia”. Esordisce così Alberto Papi, Direttore della Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Ferrara.

“Il nuovo farmaco contiene tre principi attivi: il beclometasone dipropionato (corticosteroide antinfiammatorio per inalazione – ICS), il formoterolo (broncodilatatore beta2-agonista ad azione rapida e a lunga durata – LABA) e il gliopirronio (antagonista muscarinico a lunga durata d'azione – LAMA) che, in formulazione *extrafine*, riesce a raggiungere le vie aeree più periferiche dove si trovano le alterazioni indotte dalla patologia” spiega Alberto Papi.

<sup>1</sup> Giornalista, Sintex Servizi S.r.l.  
chiara.finotti@sintexservizi.it

Il processo infiammatorio aumenta il rischio di riacutizzazioni che contribuiscono alla progressione della malattia e al declino della qualità di vita. Lo steroide inalatorio interviene proprio a questo livello, primariamente prevenendo gli episodi di riacutizzazione. I broncodilatatori, invece, agiscono sull'ostruzione delle vie respiratorie cui è legata la dispnea, ovvero la fatica a respirare, uno dei segni caratteristici della BPCO.

Alberto Papi ci spiega come quella presentata a Milano rappresenti l'opzione terapeutica più efficace per i pazienti affetti da BPCO i cui sintomi ed episodi di riacutizzazione non sono controllati con la terapia in atto. Nel *follow-up* di trattamento il paziente che è stato ospedalizzato per riacutizzazione di BPCO può iniziare questa terapia.

“Oltre al vantaggio di avere un unico *device* di somministrazione, un'altra peculiarità di questa tripla associazione fissa è la sua formulazione *extrafine*: i tre principi attivi sono erogati in particelle di piccole dimensioni. Ciò garantisce una distribuzione omogenea e una elevata deposizione in tutto l'albero bronchiale,



comprese le piccole vie aeree, solitamente più difficili da raggiungere e consente ai tre principi attivi di lavorare in sinergia” continua Papi.

Da non dimenticare poi la stretta correlazione fra l'infiammazione delle vie aeree periferiche e l'ostruzione delle vie aeree. Tanto più sono alterate le vie aeree periferiche tanto peggiore è la qualità di vita. Gli studi clinici dimostrano che maggiore è l'ostruzione delle vie aeree periferiche e peggiore è la prognosi a 5 anni dalla diagnosi della malattia. Le formulazioni *extrafine* raggiungono questi distretti periferici.

Il fatto che i tre farmaci siano erogati da un unico inalatore favorisce l'aderenza alla terapia, un aspetto molto importante se si considera che la non aderenza ai farmaci per questa patologia raggiunge tassi davvero elevati. Talvolta il paziente si ritrova a utilizzare più *device* in un regime terapeutico non semplice se si considera che si tratta di pazienti che spesso ricevono altri trattamenti per la frequente concomitanza di altre patologie come quelle cardiovascolari. Altri fattori che influenzano l'aderenza alla terapia sono la scarsa consapevolezza e comprensione



della malattia legata anche al suo nome: broncopneumopatia cronica ostruttiva, indicata con l'acronimo BPCO, il cui significato è ai più sconosciuto.

Importanti studi clinici dimostrano come l'utilizzo di questa triplice combinazione porti benefici in termini di riduzione della frequenza delle riacutizzazioni, di miglioramento della sintomatologia, della funzionalità polmonare e della qualità di vita.

Fra questi tre sono di estrema rilevanza: lo studio TRILOGY, lo studio TRINITY e lo studio TRIBUTE.

Lo studio TRILOGY<sup>1</sup>, pubblicato su *The Lancet*, ha dimostrato per la prima volta la superiorità, in termini di funzionalità polmonare, di una tripla associazione fissa *extrafine* ICS/LABA/LAMA nei confronti della terapia combinata a dose fissa ICS/LABA, uno dei *gold standard* di cura della malattia.

Lo studio ha coinvolto 1.368 pazienti di 159 centri in 14 paesi in Europa e Sud America, a cui è stata somministrata la terapia per 52 settimane. Al termine di questo periodo è stata riscontrata una riduzione del 23% delle riacutizzazioni con miglioramento della qualità di vita.

Le riacutizzazioni, infatti, accelerano la progressione della malattia e rappresentano il fattore che porta a un suo maggior costo sanitario.

Lo studio TRINITY<sup>2</sup> ha dimostrato per la prima volta la superiorità, in termini di riduzione delle riacutizzazioni, della tripla associazione rispetto alla terapia con triotropio, una delle terapie alla quale si ricorre con maggiore frequenza in caso di BPCO. Lo studio ha coinvolto 2.580 pazienti con età superiore ai 40 anni e con un quadro di BPCO grave o molto grave e storia di riacutizzazioni. I

risultati dimostrano che, al termine delle 52 settimane, la tripla associazione fissa riduce le riacutizzazioni moderate e severe del 20% rispetto al triotropio e aumenta la funzionalità polmonare espressa come FEV<sub>1</sub>.

Lo studio TRIBUTE<sup>3</sup> ha coinvolto 1.534 pazienti in 187 siti di 18 Paesi. Questo studio è stato il primo a confrontare in maniera specifica l'efficacia della tripla terapia fissa in un singolo inalatore, con una combinazione fissa di due broncodilatatori, in termini di riduzione delle riacutizzazioni moderate e gravi.

I pazienti arruolati avevano più di 40 anni con una diagnosi di BPCO severa o molto severa e una storia di almeno un episodio di riacutizzazione nell'anno precedente e sintomatici. Risultati: l'impiego della tripla associazione fissa in formulazione *extrafine* ha permesso di ottenere una significativa riduzione del 15% del tasso di riacutizzazioni moderate e gravi rispetto alla combinazione fissa di due broncodilatatori.

“Questa nuova opzione terapeutica rappresenta davvero una rivoluzione nello scenario terapeutico della BPCO” conclude Alberto Papi.

## Bibliografia

- 1) SINGH D, PAPI A, CORRADI M, ET AL. *Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$  agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.* Lancet 2016; 388:963-73.
- 2) VESTBO J, PAPI A, CORRADI M, ET AL. *Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.* Lancet 2017; 389:1919-29.
- 3) PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, ET AL. *Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.* Lancet 2018; 391:1076-84.

# Quale senso ha il Giuramento di Ippocrate in questo inizio del XXI secolo che noi chiamiamo “post-modernità”?

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

La pratica medica è stata investita dal vento del pluralismo morale sorto dopo il fallimento della “modernità”, ossia la cultura del XIX secolo, che non solo pensava ma anche pretendeva di imporre razionalmente un universalismo morale, ovvero delle regole valide per tutti, cancellando tutte le fonti “selvagge” di moralità.

Con il tramonto della modernità è tramontato non solo l’universalismo morale, ma anche la forza del codice etico concordato dagli esercenti una data professione (e.g. il codice deontologico dei medici e dei professionali in generale). I codici etici professionali sono tali perché si spera che tutti gli altri osservino le stesse regole che rendono armoniosa la vita e la condotta reciproca.

Uno scopo non scritto, ma inconscio, di tutti i codici etici è la minimizzazione della paura e del sospetto reciproco.

Ogni giorno, infatti, sentiamo la necessità di regole che guidino la recipro-

ca convivenza, non tanto sul piano delle capacità tecniche quanto piuttosto sul piano delle capacità morali.

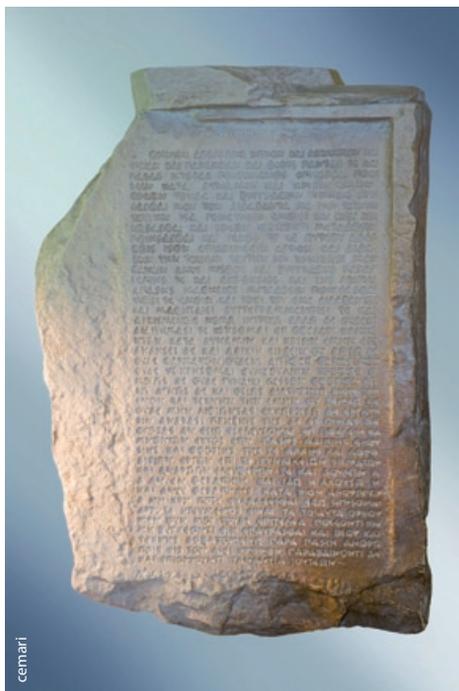
Ciò accade perché meno crediamo nella saggezza pratica (quella che Aristotele chiamava *sofrosine*) e più ne abbiamo bisogno.

La frattura che si è determinata fra codice etico tradizionale “moderno” e la sensibilità etica pluralistica “post-moderna” è alla base della profonda crisi della morale che stiamo tuttora vivendo.

Gli uomini della post-modernità, quelli di inizio XX secolo, non sono più in grado di controllare le conseguenze *long-term* delle loro azioni. Chiamiamo con termini eufemistici “conseguenze inattese” oppure “effetti collaterali imprevisti” oppure “eventi imprevedibili” tutto ciò che sfugge a una analisi razionale aprioristica degli effetti del nostro comportamento.

In tal modo noi possiamo fare inconsapevolmente del male a persone che non vediamo e non vedremo mai in viso, che abitano lontano e con le quali non

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



intratteniamo rapporti. In poche parole la nostra intelligenza morale non è più in grado di prevedere tutte le conseguenze delle nostre azioni.

Sul fronte della medicina il fenomeno è analogo: basti citare i criteri di redazione delle liste di prioritizzazione dei trapianti, i criteri di allocazione delle risorse socio-sanitarie, la politica recente delle vaccinazioni e l'emergere di prepotenti culture *no-vax*, la potenza tecnologica dei farmaci biotecnologici e la loro gestione pratica condizionata da vari vincoli, l'uso su larga scala degli antibatterici in campo sia veterinario che umano senza una mappatura-sorveglianza delle resistenze su larga scala, la discutibile programmazione del fabbisogno di personale medico-infermieristico a fronte delle rapide mutazioni epidemiologiche e demografiche.

I nostri strumenti etici, nel caso dei medici il codice deontologico medico e nel

caso degli infermieri il codice deontologico infermieristico, non sono più in grado di guidare con sicurezza né le nostre azioni né le nostre attuali capacità tecniche.

Anche il lavoro multi-professionale non aiuta in tal senso, anzi rischia di peggiorare le nostre *performance* etiche. La suddivisione specialistica e ultra-specialistica delle materie biomediche, la divisione del lavoro in segmenti disposti a catena o a rami più o meno complessi, la stratificazione delle competenze, delle funzioni gestionali e/o professionali fa sì che la responsabilità sia frammentata e suddivisa fra molti, ognuno dei quali segue una piccola sezione del processo assistenziale-terapeutico.

Si parla, a tal proposito, di responsabilità fluttuante perché essa non trova mai un posto dove fermarsi ed essere attribuita a persone ben identificate.

I codici deontologici fondati sulla responsabilità personale vengono ancora una volta messi a dura prova perché la responsabilità fluttuante porta a una caduta del senso individuale di responsabilità.

Il fenomeno descritto è ancora più esasperato con la nascita di *équipe* di specialisti mobili sul territorio che lavoreranno in luoghi sempre diversi, con colleghi sempre diversi, in contesti organizzativi diversi e in continua evoluzione.

In clinica la responsabilità del lavoro viene sempre di più attribuita al ruolo e non alla persona che lo svolge. Il ruolo è ben rappresentato dalla divisa che riponiamo nell'armadietto dello spogliatoio.

È sempre più difficile reggere una responsabilità dell'Io fondata esclusivamente sulle regole, sulle linee guida, sui protocolli, sui percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA).

Senza la nostra tuta da lavoro ci sentiamo nudi e impotenti e, per tale ragione, sentiamo il bisogno di affidarci ai codici di comportamento, alle procedure, alle istruzioni operative, a tutte le forme di autorità nella presunzione che ci rendano il fardello della responsabilità più leggero.

La stessa evoluzione della *Evidence Based Medicine* (EBM) aiuta a reggere tale fardello. Ci sentiamo più sicuri dietro di essa, ci sentiamo al riparo. O almeno lo pensiamo. Ma presto scopriamo che più aumentano le regole più aumenta la nostra inquietudine perché le variabili giuridico-contabili sono sempre più complesse e le variabili-incognite emergenti dal mare tecnologico rendono la gestione della clinica oltremodo difficile.

Nelle situazioni più critiche ci si rende conto che seguire le regole, qualunque esse siano, non ci salva affatto dalla responsabilità. La scelta difficile spesso si pone fra diverse regole e diverse autorità che le raccomandano e le impongono.

Il pluralismo delle regole sta distruggendo la sicurezza che riponevamo nei codici deontologici, perché ci sentiamo a essi aggrappati ma immersi nel mare profondo della ambiguità morale.

In questo senso si parla di crisi morale della post-modernità e la breve descrizione che precede ha cercato di provocare nel lettore una riflessione sull'attuale crisi morale in medicina.

Come recuperare la responsabilità morale personale?

Assumendo come postulato pre-sociale che responsabilità significa "essere per l'Altro" ancor prima di poter "essere con l'Altro" rende intuitivo che la morale non può avere giustificazioni sociali per-

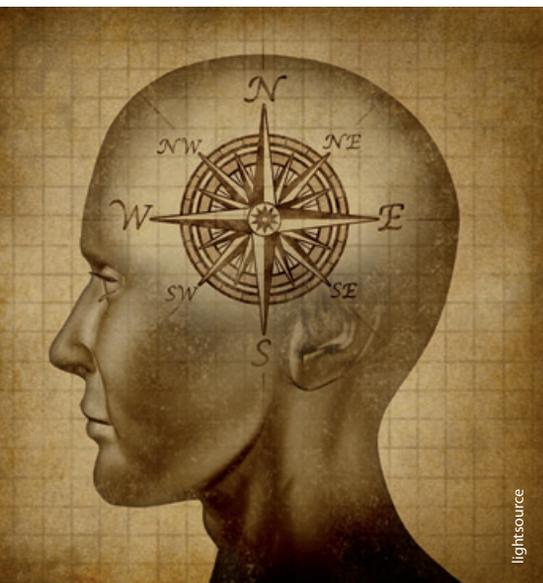
ché la morale precede l'organizzazione sociale e non procede dalla organizzazione sociale. Essa è un punto di partenza e non un punto di arrivo del vivere sociale.

Pur essendo pre-sociale *ab ovo* la morale non è contraria alla ragione perché la nascita della coscienza morale avviene per auto-costituzione, nel momento in cui "l'Io dell'essere solo per me stesso" cede il passo a "l'Io dell'essere anche per l'altro".

La responsabilità morale si precisa come messa in secondo piano dell'Io morale volto al mero interesse personale, a favore dell'Io sociale relazionale che ci consente di essere "per" e "con" gli altri.

La pratica giuridica basata sul potere politico, giudiziario, clericale, professio-





lightsource

nale, finanziario ha prodotto nei secoli una quantità smisurata di codici spesso in contrasto fra loro, a dimostrazione ancora una volta che le due modalità dell'essere morale egoistico e dell'essere morale altruistico non sono in opposizione naturale ma andrebbero armonizzati e temperati nel fluire dinamico e complesso della vita di relazione.

La critica filosofica e sociologica post-moderna mostra “come la relatività dei codici etici e delle pratiche morali che essi raccomandano o di cui sono alla base sia il risultato della provincialità politicamente favorita di codice etici che a loro volta pretendono di essere universali e universalizzati. Sono i codici etici moderni ad essere infestati dal relativismo non la morale in sé, perché la piaga dei poteri istituzionali tribali ha contaminato la autorità etica personale dell'Io morale autonomo”.<sup>1</sup>

Il lento emergere post-moderno dell'Io morale autonomo impatta pesantemente contro il tradizionale pater-

nalismo medico e contro il principio di giustizia distributiva rappresentato dal Potere Statale-Regionale Sanitario.

Molta della recente legislazione etica in medicina assegna all'autonomia della persona un valore esageratamente soverchiante rispetto ai valori della professione e a quelli della Autorità sanitaria portando a un pericoloso sbilanciamento nell'equilibrio morale del triangolo paziente-medico-welfare.

Le leggi sui trapianti e quelle delle disposizioni anticipate di trattamento ben riflettono questo clima culturale di tensione fra poteri e la forza emergente dell'autonomia personale contro la eteronomia imposta *ope legis*.

Il paziente, oggi, non dovrebbe essere considerato un relativista morale ma semplicemente come un cittadino-utente che reclama la sostituzione delle regole imposte dall'esterno con la responsabilità morale di un Io autonomo.

Con questo tipo di mentalità dobbiamo confrontarci, dobbiamo convivere e dobbiamo dialogare con la forza delle ragioni.

In questo clima culturale ai medici è data una grande opportunità: “bussare alla porta del cuore” dei loro pazienti fornendo assistenza e facendosi carico nelle decisioni personali circa le difficili scelte diagnostico-terapeutiche.

## Bibliografia

- 1) BAUMAN Z, *Postmodern ethics*, Oxford (UK), Cambridge (USA), Blackwell Publishers, 1993.

# Il valore della Simulazione nella Formazione Sanitaria

La simulazione è una tecnica, non una tecnologia, per sostituire o amplificare esperienze reali con esperienze guidate che evocino o replicino aspetti sostanziali del mondo reale in un modo pienamente interattivo.\*

\* The future vision of simulation in health care - Gaba DM. Qual Saf Health Care 2004; 13 Suppl 1:12-10.

## I VANTAGGI DEL CeFAeS

- Effettuare procedure cliniche in ambienti realistici
- Far evolvere i partecipanti da un Gruppo di Esperti a un Gruppo Esperto
- Cogliere l'ampia gamma di problemi dei pazienti in modo più immediato
- Ambiente clinico controllato per fare e correggere i propri errori clinici senza nessuna conseguenza negativa
- Lavoro 'sul campo' per fare una costante pratica per il miglioramento delle proprie capacità, anche con insegnamenti personalizzati.

## CALENDARIO 2019

### Corso sui supporti respiratori non invasivi

Ed 1 - 23/24 Maggio  
Ed 2 - 17/18 Ottobre

**Docenti:** Teresa Renda, Antonio Corrado, Francesco Fanfulla, Raffaele Scala, Marta Lazzeri  
**Professioni:** Medico Chirurgo, Fisioterapista  
**Posti disponibili:** 20 a Edizione  
**Quota iscrizione:** Numero chiuso

### Corso di simulazione in UTIR - CASITIR

27/28 Settembre

**Docenti:** Teresa Renda, Santino Marchese  
**Professioni:** Medico Chirurgo  
**Posti disponibili:** 20 a Edizione  
**Quota iscrizione:** € 900 (+IVA)

### Corso teorico-pratico di Ecografia Toracica

Ed 1 - 15/16 Marzo  
Ed 2 - 25/26 Ottobre

**Docenti:** Cristina Cinti, Giampietro Marchetti  
**Professioni:** Medico Chirurgo  
**Posti disponibili:** 20 a Edizione  
**Quota iscrizione:** € 750 (+IVA)

dall'esperienza... all'avanguardia



# Commenti della letteratura internazionale

a cura di

**Enrico M. Clini**

**Giuseppe Insalaco**



## **MALATTIE OSTRUTTIVE DELLE VIE AEREE**

Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis

*Terapia di combinazione triplice versus broncodilatazione singola e doppia a lunga durata di azione in pazienti BPCO: revisione sistematica con meta-analisi*

EUR RESPIR J 2018; doi: 10.1183/13993003.01586-2018

Commento di Mario Malerba

## **PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI DIFFUSE**

Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial

*Effetto dell'ossigenoterapia da sforzo sulla qualità di vita dei pazienti affetti da malattia fibrosante del polmone (AmbOx): studio randomizzato controllato crossover in aperto con mixed-method*

LANCET RESPIR MED 2018; 6:759-70

Commento di Luca Bianchi

## **RIABILITAZIONE RESPIRATORIA**

Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis

*Riduzione della mortalità a seguito di un programma precoce dopo riacutizzazione di BPCO: revisione sistematica con metanalisi*

BMC PULM MED 2018;18:154

Commento di Antonello Nicolini

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal **15 Gennaio** al **31 Dicembre 2019**.

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

**ID ECM:** 249130

**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 ostruttive delle vie aeree

Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis

*Terapia di combinazione triplice versus broncodilatazione singola e doppia a lunga durata di azione in pazienti BPCO: revisione sistematica con meta-analisi*

CAZZOLA M, ROGLIANI P, CALZETTA L, MATERA MG

*EUR RESPIR J* 2018; doi: 10.1183/13993003.01586-2018

### L'ABSTRACT ORIGINALE

We performed a meta-analysis to compare the impact of triple combination therapy with inhaled corticosteroids (ICSs), long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs), and long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMAs) versus LABA/LAMA combination or single long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease. ICS/LABA/LAMA combination reduced the risk of exacerbation (relative risk: 0.70, 95%CI 0.53–0.94) and improved trough FEV<sub>1</sub> (mean difference, mL: +37.94, 95%CI 18.83–53.89) versus LABA/LAMA combination. The protec-

tive effect of triple combination therapy versus LABA/LAMA combination against the risk of exacerbation was greater in patients with blood eosinophil counts  $\geq 300$  cells per  $\mu\text{L}$  (relative risk: 0.57, 95%CI 0.48–0.68). While  $\approx 38$  patients had to be treated for one year with ICS/LABA/LAMA combination to prevent one exacerbation compared to LABA/LAMA combination, the number needed to treat was  $\approx 21$  when compared to single long-acting bronchodilator therapy. The risk of pneumonia did not differ between ICS/LABA/LAMA combination and comparators; the number needed to harm was  $\approx 195$  and

*it decreased to  $\approx 34$  when considering the study that included fluticasone furoate in the triple combination.*

*This meta-analysis suggests that patients on single long-acting bronchodilator therapy or LABA/LAMA combination, who still have exacerbations and have blood eosinophil count  $\geq 300$  cells per  $\mu\text{L}$ , could benefit from ICS/LABA/LAMA combination.*

### L'ABSTRACT TRADOTTO

Abbiamo effettuato una meta-analisi per confrontare l'impatto clinico della terapia di combinazione triplice con steroide inalatorio (ICS),  $\beta_2$ -agonista (LABA) e anti-muscarinico (LAMA) a lunga durata di azione rispetto alla combinazione LABA/LAMA o singolo broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. La combinazione ICS/LABA/LAMA riduce il rischio di riacutizzazione (RR 0,70, IC 95% 0,53 - 0,94) e migliora il *trough* FEV<sub>1</sub> (differenza media in mL +37,94, IC 95% 18,83 - 53,89) rispetto alla combinazione LABA/LAMA. L'effetto di protezione della combinazione tripla rispetto a quella doppia LABA/LAMA sul rischio di riacutizzazione è maggiore nei pazienti che presentano una conta di eosinofili circolanti  $\geq 300$  cell/ $\mu\text{L}$  (RR 0,57, IC 95% 0,48-0,68). Mentre per prevenire il rischio di una successiva riacutizzazione occorre trattare per un anno  $\approx 38$  pazienti con la combinazione ICS/LABA/LAMA se confrontata con la doppia combinazione LABA/LAMA, il numero di casi da trattare (NNT) scende a circa  $\approx 21$  quando il confronto è effettuato con la terapia con singolo broncodilatatore. Il rischio di polmoniti non differisce confrontando la triplice

combinazione ICS/LABA/LAMA con i regimi farmacologici di confronto; il numero di casi per questo rischio (NNH) è di  $\approx 195$  casi che scendono a  $\approx 34$  se viene considerato lo studio che include fluticasone furoato nella combinazione tripla.

Questa meta-analisi suggerisce che i pazienti in trattamento con singolo broncodilatatore o con doppia broncodilatazione LABA/LAMA che presentano persistenti riacutizzazioni e/o mostrano una conta di eosinofili circolanti  $\geq 300$  cell/ $\mu\text{L}$ , potrebbero ricevere un sostanziale beneficio dall'utilizzo della triplice combinazione ICS/LABA/LAMA.

### IL COMMENTO EDITORIALE di Mario Malerba<sup>1</sup>

Di recente è stata introdotta la possibilità di una terapia con una triplice combinazione farmacologica in unica formulazione (ICS/LABA/LAMA) nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) non responsivi alla terapia con doppia combinazione mediante LABA/LAMA o ICS/LABA.

La presente nuova revisione sistematica con meta-analisi su questo argomento ha confrontato l'impatto clinico-funzionale del triplice trattamento di combinazione con steroide inalatorio (ICS),  $\beta_2$ -agonista (LABA) e anti-muscarinico (LAMA) a lunga durata di azione rispetto alla combinazione LABA/LAMA o al broncodilatatore (LAMA oppure LABA) in monoterapia in questi pazienti. La triplice combinazione ha ridotto il rischio di riacutizzazione di BPCO

<sup>1</sup> S.C.D.U. Pneumologia, P.O. Sant'Andrea, Università degli studi del Piemonte Orientale, Vercelli  
mario.malerba@unipo.it

in modo significativo ed ha migliorato la funzione (*trough* FEV<sub>1</sub>) rispetto alla combinazione LABA/LAMA.

L'effetto di copertura terapeutica della triplice combinazione rispetto alla combinazione LABA/LAMA sul rischio di riacutizzazione era massima nei pazienti che presentano una conta di eosinofili circolanti  $\geq 300$  cell/ $\mu$ L. È stato calcolato che per prevenire il rischio di una successiva riacutizzazione occorreva trattare per un anno circa 38 pazienti con la combinazione ICS/LABA/LAMA se confrontata con la doppia broncodilatazione LABA/LAMA, mentre il numero di casi da trattare si riduceva a circa 21 quando il confronto veniva eseguito con la terapia con singolo broncodilatatore.

Il rischio di polmoniti non differiva comparando la combinazione ICS/LABA/LAMA con i trattamenti farmacologici di confronto. Inoltre, il numero di casi per questa tipologia di rischio è stata calcolata in circa 195 casi che si riducevano a circa 34 se veniva considerato anche lo studio che includeva il fluticasone furoato quale trattamento ICS all'interno della triplice combinazione.

I risultati di questa meta-analisi indicano quindi che i pazienti in monoterapia con singolo broncodilatatore o con terapia di combinazione broncodilatatrice LABA/LAMA che presentano sia sintomi persistenti come dispnea e ridotta tolleranza all'esercizio fisico sia un numero significativo di riacutizzazioni nel corso dell'anno e che presentano altresì una conta di eosinofili circolanti  $\geq 300$  cell/ $\mu$ L, possono avere un rilevante supporto clinico-funzionale dall'utilizzo della triplice combinazione ICS/LABA/LAMA.

## IL MESSAGGIO CLINICO

La terapia con una triplice combinazione farmacologica nella BPCO sintomatica è efficace, specie in quella sottopopolazione in cui la conta degli eosinofili circolanti risulta stabilmente  $\geq 300$  cell/ $\mu$ L.

## Pneumopatie interstiziali diffuse

Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial

*Effetto dell'ossigenoterapia da sforzo sulla qualità di vita dei pazienti affetti da malattia fibrosante del polmone (AmbOx): studio randomizzato controllato crossover in aperto con mixed-method*

VISCA D, MORI L, TSIPOURI V, FLEMING S, FIROUZI A, BONINI M, PAVITT MJ, ALFIERI V, CANU S, BONIFAZI M, BOCCABELLA C, DE LAURETIS A, STOCK CJW, SAUNDERS P, MONTGOMERY A, HOGBEN C, STOCKFORD A, PITTET M, BROWN J, CHUA F, GEORGE PM, MOLYNEUX PL, MARGARITPOPOULOS GA, KOKOSI M, KOURANOS V, RUSSELL AM, BIRRING SS, CHETTA A, MAHER TM, CULLINAN P, HOPKINSON NS, BANYA W, WHITTY JA, ADAMALI H, SPENCER LG, FARQUHAR M, SESTINI P, WELLS AU, RENZONI EA

*LANCET RESPIR MED* 2018; 6:759-70

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** In fibrotic interstitial lung diseases, exertional breathlessness is strongly linked to health-related quality of life (HRQOL). Breathlessness is often associated with oxygen desaturation, but few data about the use of ambulatory oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease are available. We aimed to assess the effects of ambulatory oxygen on HRQOL in patients with interstitial lung disease with isolated exertional hypoxia.

**Methods:** AmbOx was a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled clinical trial done at

three centres for interstitial lung disease in the UK. Eligible patients were aged 18 years or older, had fibrotic interstitial lung disease, were not hypoxic at rest but had a fall in transcutaneous arterial oxygen saturation to 88% or less on a screening visit 6-min walk test (6MWT), and had self-reported stable respiratory symptoms in the previous 2 weeks. Participants were randomly assigned (1:1) to either oxygen treatment or no oxygen treatment for 2 weeks, followed by crossover for another 2 weeks. Randomisation was by a computer-generated sequence of treatments randomly permuted in blocks of constant size

(fixed size of ten). The primary outcome, which was assessed by intention to treat, was the change in total score on the King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire (K-BILD) after 2 weeks on oxygen compared with 2 weeks of no treatment. General linear models with treatment sequence as a fixed effect were used for analysis. Patient views were explored through semi-structured topic-guided interviews in a subgroup of participants. This study was registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02286063, and is closed to new participants with all follow-up completed.

**Findings:** Between Sept 10, 2014, and Oct 5, 2016, 84 patients were randomly assigned, 41 randomised to ambulatory oxygen first and 43 to no oxygen. 76 participants completed the trial. Compared with no oxygen, ambulatory oxygen was associated with significant improvements in total K-BILD scores (mean 55.5 [SD 13.8] on oxygen vs 51.8 [13.6] on no oxygen, mean difference adjusted for order of treatment 3.7 [95% CI 1.8 to 5.6];  $p < 0.0001$ ), and scores in breathlessness and activity (mean difference 8.6 [95% CI 4.7 to 12.5];  $p < 0.0001$ ) and chest symptoms (7.6 [1.9 to 13.2];  $p = 0.009$ ) subdomains. However, the effect on the psychological subdomain was not significant (2.4 [-0.6 to 5.5];  $p = 0.12$ ). The most common adverse events were upper respiratory tract infections (three in the oxygen group and one in the no-treatment group). Five serious adverse events, including two deaths (one in each group) occurred, but none were considered to be related to treatment.

**Interpretation:** Ambulatory oxygen seemed to be associated with improved HRQOL in patients with interstitial lung disease with isolated exertional hypoxia and could be an effective intervention in

this patient group, who have few therapeutic options. However, further studies are needed to confirm this finding.

**Funding:** UK National Institute for Health Research.

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** La dispnea è fortemente correlata alla percezione della qualità di vita (HRQOL) nei pazienti affetti da malattia fibrotica del polmone. Essa si associa spesso a desaturazione ossiemoglobinica, tuttavia sono disponibili solo dati limitati riguardo l'utilizzo di ossigeno sotto sforzo nei pazienti con fibrosi del polmone. Abbiamo perciò studiato l'effetto dell'ossigeno somministrato durante esercizio sulla HRQOL nei pazienti con fibrosi del polmone e che presentavano isolata dispnea da sforzo.

**Metodi:** Il trial AmbOx è un protocollo in aperto randomizzato con controllo in crossover, secondo *mixed-method*, realizzato nel Regno Unito presso 3 centri dedicati alle malattie fibrotiche del polmone. I pazienti eleggibili erano adulti oltre l'età di 18 anni, affetti da interstiziopatia del polmone, normosiemici a riposo ma con caduta della saturazione transcutanea dell'ossigeno al valore del 88% o inferiore in corso di test del cammino (6MWT) di screening, e con sintomatologia stabile nelle 2 settimane precedenti. I partecipanti venivano randomizzati (1:1) per ricevere ossigeno sotto sforzo o nessun supporto di ossigeno per 2 settimane, e quindi incrociati all'altro trattamento per altre 2 settimane. La sequenza di randomizzazione era generata da un computer e composta in blocchi di pazienti con dimensione fissa di 10. Obiettivo primario, valutato con analisi *intention to treat*, era la variazio-

ne del punteggio del questionario *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD) dopo due settimane con ossigeno rispetto alle due settimane senza. Per le analisi statistiche è stato utilizzato un modello lineare con sequenza di trattamento considerato ad effetto fisso. L'opinione dei pazienti è stata esplorata attraverso una intervista semi-strutturata in un sottogruppo di pazienti. Lo studio è stato registrato in *ClinicalTrials.gov*, con codice NCT02286063, chiuso a successivi arruolamenti dopo la chiusura dei *follow-up* degli individui inclusi.

**Risultati:** Nel periodo compreso fra il 10 settembre 2014 e il 5 ottobre 2016, sono stati assegnati in sequenza *random* 84 pazienti, di cui 41 al gruppo ossigeno e 43 come controllo come primo intervento. 76 hanno completato lo studio. Rispetto ai controlli senza ossigeno, i pazienti trattati con ossigeno da sforzo mostravano un miglioramento del punteggio totale di K-BILD (media 55,5 [SD 13,8] con ossigeno rispetto a 51,8 [13,6] senza ossigeno, con differenza media aggiustata fra i trattamenti pari a 3,7 [95% CI 1,8 - 5,6];  $p < 0,0001$ ), e dei punteggi dei sottodomini dispnea/attività (differenza media 8,6 [95% CI 4,7 - 12,5];  $p < 0,0001$ ) e sintomi toracici (7,6 [1,9 - 13,2];  $p=0,009$ ). Tuttavia l'effetto nel dominio psicologico del questionario non era differente (differenza media 2,4 [-0,6 to 5,5];  $p=0,12$ ). Il più frequente effetto indesiderato era rappresentato dalla infezione delle alte vie respiratorie (3 casi nel gruppo ossigeno e 1 nel gruppo controllo). Si sono verificati 5 gravi effetti clinici, inclusi 2 decessi (1 in ogni gruppo), ma non in relazione al trattamento.

**Interpretazione:** L'utilizzo di ossigeno da sforzo sembra associato a un mi-

glioramento della HRQOL nei pazienti con fibrosi polmonare e dispnea da esercizio e dunque potrebbe essere un trattamento efficace in questa popolazione di pazienti che dispongono di limitate risorse terapeutiche. Tuttavia sono necessari ulteriori studi confermativi rispetto a ai risultati qui ottenuti.

**Finanziamento:** UK *National Institute for Health Research*.

### IL COMMENTO EDITORIALE di Luca Bianchi<sup>1</sup>

Gli studi scientifici e le pubblicazioni relative alle malattie fibrosanti del polmone, di cui la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) rappresenta l'entità nosologica più temuta, si sono particolarmente concentrate nella ricerca dei meccanismi patogenetici ed evolutivi della malattia nonché sulla efficacia dei farmaci (soprattutto dei nuovi anti-fibrotici). Tuttavia l'impatto che queste malattie hanno sulla qualità della vita rappresenta la sfida forse più impegnativa per il medico pratico.

La desaturazione arteriosa indotta dallo sforzo contribuisce in maniera determinante alla ridotta tolleranza all'esercizio e ai sintomi che peggiorano la qualità della vita percepita dal paziente. Ecco quindi che ogni intervento che ha l'obiettivo di ridurre l'impatto della malattia sulla qualità della vita rappresenta un apprezzabile approccio di cura per il paziente, ma anche per il proprio ambito familiare e domestico. I risultati dello studio AmbOx, il primo randomizzato e controllato che dimostri l'effetto favorevole del supplemento di ossigeno

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

sulla qualità della vita in pazienti con pneumopatia fibrosante, procedono senz'altro in questa direzione.

Ciò nonostante alcune osservazioni sono d'obbligo. Anzitutto nello studio (randomizzato e controllato) non sono stati arruolati pazienti affetti da insufficienza respiratoria ipossiémica conclamata per i quali la somministrazione di ossigeno rappresenta un trattamento inevitabile, quanto piuttosto pazienti nei quali l'ossigenazione a riposo risulta al di fuori dei limiti prescrittivi per l'ossigeno, ma nei quali la desaturazione si presenta rapidamente anche per le più semplici attività della vita quotidiana. Il rigoroso impianto statistico dello studio consente di sbilanciarsi sulla efficacia dell'ossigeno durante l'attività fisica quotidiana per migliorare la qualità della vita in questi pazienti; è un punto segnato a favore dell'ossigeno nei pazienti con insufficienza respiratoria cosiddetta *borderline*. In particolare l'ossigeno durante l'attività determina un significativo miglioramento del sottodominio "dispnea/attività" e "sintomi toracici" della scala (K-Bild) impiegata per la valutazione della qualità di vita e questo si associa al risultato di un significativo miglioramento della distanza percorsa al *test* del cammino nel gruppo trattato con ossigeno. Tuttavia tolleranza allo sforzo non equivale ad attività fisica, ed infatti i risultati dello studio non rilevano un incremento utile dell'attività fisica spendibile nella vita quotidiana, che si può ottenere attraverso l'utilizzo di un metabolimetro portatile/indossabile. Ridurre la dispnea sotto sforzo e migliorare la tolleranza all'esercizio è tuttavia il presupposto per favorire o determinare l'incremento dell'attività fisica spontanea e conse-

guentemente contrastare l'inevitabile decadimento del trofismo muscolare e quindi della sopravvivenza in questi pazienti. Ma questa è un'altra storia.

### IL MESSAGGIO CLINICO

I risultati di questo studio mostrano un favorevole effetto dell'ossigeno sotto sforzo nella popolazione dei pazienti fibrotici. Il risultato come tale potrebbe contribuire a modificare le indicazioni relative all'utilizzo dell'ossigenoterapia domiciliare nei pazienti con pneumopatie diffuse interstiziali.

## Riabilitazione respiratoria

Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis

*Riduzione della mortalità a seguito di un programma precoce dopo riacutizzazione di BPCO: revisione sistematica con metanalisi*

RYRSØ CK, GODTFREDSSEN NS, KOFOD LM, LAVESSEN M, MOGENSEN L, TOBBERUP R, FARVER-VESTERGAARD I, CALLESEN HE, TENDAL B, LANGE P, IEPSEN UW

*BMC PULM MED 2018; 18:154*

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** Pulmonary Rehabilitation (PR), delivered as a supervised multidisciplinary program including exercise training, is one of the cornerstones in the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) management. We performed a systematic review and meta-analysis to assess the effect on mortality of a supervised early PR program, initiated during or within 4 weeks after hospitalization with an acute exacerbation of COPD compared with usual post-exacerbation care or no PR program. Secondary outcomes were days in hospital, COPD related readmissions, health-related quality of life (HRQoL), exercise capacity (walking distance), activities of daily living (ADL), fall risk and drop-out rate.

**Methods:** We identified randomized trials through a systematic search using MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library and other sources through October 2017. Risk of bias was assessed regarding randomization, allocation

sequence concealment, blinding, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other biases using the Cochrane Risk of Bias tool.

**Results:** We included 13 randomized trials (801 participants). Our meta-analyses showed a clinically relevant reduction in mortality after early PR (4 trials, 319 patients;  $RR = 0.58$  (95% CI: [0.35 to 0.98])) and at the longest follow-up (3 trials, 127 patients;  $RR = 0.55$  (95% CI: [0.12 to 2.57])). Early PR reduced number of days in hospital by 4.27 days (1 trial, 180 patients; 95% CI: [-6.85 to -1.69]) and hospital readmissions (6 trials, 319 patients;  $RR = 0.47$  (95% CI: [0.29 to 0.75])). Moreover, early PR improved HRQoL and walking distance, and did not affect drop-out rate. Several of the trials had unclear risk of bias in regard to the randomization and blinding, for some outcome there was also a lack of power.

**Conclusion:** Moderate quality of evidence showed reductions in mortality, number of days

*in hospital and number of readmissions after early PR in patients hospitalized with a COPD exacerbation. Long-term effects on mortality were not statistically significant, but improvements in HRQoL and exercise capacity appeared to be maintained for at least 12 months. Therefore, we recommend early supervised PR to patients with COPD-related exacerbations. PR should be initiated during hospital admission or within 4 weeks after hospital discharge.*

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** La riabilitazione respiratoria (PR), erogata mediante un intervento multidisciplinare e supervisionato che include esercizio terapeutico allenante, rappresenta una pietra miliare della cura dei pazienti con BPCO. In questa revisione sistematica con meta-analisi abbiamo valutato gli effetti in una PR precoce, iniziata durante o comunque entro 4 settimane dopo ospedalizzazione per riacutizzazione di malattia, sulla mortalità rispetto alle cure mediche post-acuzie e senza riabilitazione. Obiettivi secondari della analisi erano la valutazione della durata della degenza, il tasso di riammissione, la percezione di stato di malattia (HRQoL), la tolleranza all'esercizio (distanza percorsa), l'impatto sulle attività quotidiane (ADL), il rischio di cadute e il tasso di abbandono durante il trattamento riabilitativo.

**Metodi:** Mediante ricerca su banche dati MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library ed altre fonti fino all'ottobre 2017 abbiamo identificato studi clinici randomizzati. Il *bias* negli studi selezionati riguardo randomizzazione, sequenza di allocazione dei pazienti, cecità, incompletezza dei dati, selezione degli indicatori di risultato, ed altri rischi è stato valutato utilizzando lo strumento *Cochrane Risk of Bias*.

**Risultati:** Abbiamo considerato nella analisi 13 studi randomizzati (per un totale di

801 pazienti). La meta-analisi ha mostrato una significativa riduzione della mortalità a breve termine (4 studi, 319 pazienti; RR=0,58 e IC95%: 0,35 - 0,98) e dopo *follow-up* (3 studi, 127 pazienti; RR = 0,55 IC95%: 0,12 - 2,57) come effetto della PR precoce. Questo intervento ha inoltre ridotto la durata dei giorni di ricovero di 4,27 giorni (1 studio, 180 pazienti; IC95%: -6,85 - 1,69) e il tasso di riammissione (6 studi, 319 pazienti; RR = 0,47 IC95%: 0,29 - 0,75). Inoltre, la PR precoce ha migliorato HRQoL e tolleranza all'esercizio, senza peggiorare il tasso di abbandono. Alcuni aspetti relativi a randomizzazione e cecità si sono mostrati come *bias* negli studi considerati, in altri invece alcuni indicatori di risultato erano sotto-potenziati.

**Conclusioni:** Sebbene con qualità di evidenza moderata, mortalità, durata di degenza e tasso di riammissioni si riducono a seguito di PR precoce in pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO. Gli effetti sulla mortalità a più lungo termine non sono significativi, tuttavia i miglioramenti su HRQoL e tolleranza all'esercizio sembrano mantenersi fino ad 1 anno. Pertanto, raccomandiamo il percorso di PR precoce nei pazienti BPCO riacutizzati. La riabilitazione dovrebbe essere avviata durante il periodo di ospedalizzazione o almeno entro 1 mese dalla dimissione.

## IL COMMENTO EDITORIALE

*di Antonello Nicolini<sup>1</sup>*

La riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è spesso la causa più comune di ricovero ospedaliero con l'effetto di un enorme onere sui sistemi sanitari. Il costo può raggiungere il 75% della spesa complessiva per questa patolo-

<sup>1</sup> S.S. Pneumologia, Ospedale Sestri Levante (GE)  
antonellonicolini@gmail.com

gia. Nei paesi europei, compreso il nostro, la riacutizzazione della BPCO è anche una delle più comuni cause di ricovero ospedaliero in regime di urgenza/emergenza. Essa, inoltre, è spesso associata a tassi elevati di re-ospedalizzazione, oltre il 20% entro 30 giorni dalla dimissione e oltre il 30% entro 3 mesi. Oltre a questo la mortalità a 2 anni dal ricovero ospedaliero si avvicina al 31%.

Nonostante l'importanza di questo problema sanitario, ancora scarse sono le prove basate sull'evidenza inerenti interventi farmacologici volti a prevenire e/o ridurre le conseguenze di una riacutizzazione grave della malattia. Le re-ospedalizzazioni, infatti, incidono negativamente sulla abilità fisica dei pazienti riducendo la capacità di esercizio, la forza muscolare ed il livello di attività fisica, quasi mai completamente recuperabili dopo gli eventi acuti gravi. Come è noto la riabilitazione respiratoria (PR) (cioè un programma multidisciplinare supervisionato che include il riadattamento allo sforzo intenso) è da lungo tempo suggerita in questi pazienti per i suoi favorevoli effetti sulla qualità della vita, sulla capacità di esercizio e sull'impatto dei sintomi. Una revisione Cochrane del 2016 concludeva che l'inserimento di un programma di PR nel periodo prossimo a una riacutizzazione di BPCO potesse avere benefici sulla tolleranza all'eser-

cizio e sulla qualità della vita, ma non una chiara evidenza di benefici sulla mortalità e sulla riduzione delle re-ospedalizzazioni. Gli Autori di questa revisione, invece, valutando gli effetti di un programma di PR iniziato durante il periodo di ricovero o al massimo dopo 4 settimane dalla dimissione e aggiunto alla ottimale terapia medica, hanno riscontrato un significativo miglioramento su indicatori forti quali mortalità, successivi giorni di ricovero ospedaliero, numero di re-ricoveri, qualità della vita e capacità di esercizio fisico. Gli stessi pertanto concludono con la raccomandazione di avviare un programma precoce di PR per quei pazienti BPCO che presentino una grave riacutizzazione. Questa informazione, peraltro, mostra apparente contrasto con quanto riportato dal *report* della *Task Force* ERS/ATS sul trattamento delle riacutizzazioni della BPCO, che viceversa non raccomanda la PR precoce in questa situazione.

### IL MESSAGGIO CLINICO

L'avvio precoce alla riabilitazione respiratoria come buona pratica clinica durante o subito dopo un episodio di grave riacutizzazione da BPCO può ridurre mortalità e durata del ricovero, oltre a garantire un miglioramento della condizione complessiva percepita dai pazienti.

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal **15 Gennaio** al **31 Dicembre 2019**.

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

**ID ECM:** 249130

**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)

# LA GLOBALIZZAZIONE E LE NUOVE FRONTIERE IL CONFRONTO E LE PROPOSTE DELLA PNEUMOLOGIA ITALIANA

Endorsement



13 | 16

NOVEMBRE  
2019

FIRENZE FORTEZZA DA BASSO



[WWW.PNEUMOLOGIA2019.IT](http://WWW.PNEUMOLOGIA2019.IT)

AIPO   
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590364 | Fax +39 02 67382337  
[congresso@pneumologia2019.it](mailto:congresso@pneumologia2019.it)



**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

