



CHEST[®]

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

CHEST EDIZIONE ITALIANA

ANNO XXII | NUMERO 2 | APRILE-GIUGNO 2020

EDITORIALS

- 2 Previsione del declino della BPCO e della funzionalità polmonare in una popolazione generale. Troppo bello per essere vero?
Valerie G. Press; Andrea Gershon e Coll.
- 5 Target di ossigenazione per i pazienti critici. Nuovi dati e stato di equilibrio
Wesley H. Self; Matthew W. Semler e Coll.
- 8 Rischio cardiovascolare nella BPCO. Alla ricerca di un colpevole
Isabelle Vivodtzev; François Maltais

POINT AND COUNTERPOINT

- 10 PRO: Gli eosinofili sono utili nella gestione della BPCO? Sì
R. Chad Wade; J. Michael Wells
- 13 CONTRO: Gli eosinofili sono utili nella gestione della BPCO? No
Gerard J. Criner
- 16 Replica dei Dottori Wade e Wells
R. Chad Wade; J. Michael Wells
- 16 Replica del Dottor Criner
Gerard J. Criner

ORIGINAL RESEARCH

ASTHMA

- 18 Caratterizzazione globale dell'asma grave. Dati dall'International Severe Asthma Registry
Eileen Wang; Michael E. Wechsler e Coll.

RESEARCH LETTER

CHEST INFECTIONS

- 33 Studio longitudinale della funzione respiratoria in rapporto al fenotipo e al genotipo nella Discinesia Ciliare Primaria
Massimo Pifferi; Andrew Bush e Coll.

ORIGINAL RESEARCH

COPD

- 38 Modello di previsione individualizzata per andamento della funzione polmonare a lungo termine e rischio di sviluppare BPCO nella popolazione generale
Wenjia Chen; Don D. Sin e Coll.
- 49 Rischio cardiovascolare nella BPCO. Decifrare il contributo del fumo di tabacco
Thibaud Soumagne; Nicolas Roche e Coll.

CRITICAL CARE

- 61 Ricerca del target di saturazione di ossigeno ottimale nei pazienti critici. Analisi osservazionale dei dati presenti in ampi database di Terapie Intensive
Willem van den Boom; Michael Hoy e Coll.

CHEST REVIEWS

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

- 69 Test del cammino dei 6 minuti. Ruolo clinico, tecnica, codifica e rimborso
Priya Agarwala; Steve H. Salzman

CHEST PEARLS

- 78 Uomo di 78 anni con dispnea e neutrofilia ripetute nel sangue periferico e nel BAL
Erika Nakamatsu; Takayoshi Morita e Coll.



REVOLUTION
in Asma

**Rivalutazione delle conoscenze
per verificarne i paradigmi**

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

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

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

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

GINA - Global Initiative for Asthma - 2019

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

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

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

A I P O
RICERCHE



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



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





Connect With CHEST chestnet.org



CHEST is the global leader in advancing best patient outcomes through innovative chest medicine education and clinical research. We connect you to the clinical resources you need to grow in your career.

These resources are available online.

Access them anywhere in the world.

Journal <i>CHEST</i> ® and evidence-based guidelines	Available to members and subscribers only
CHEST SEEK™ Library	Discount for members
Board Review On Demand	Discount for members
CHEST Annual Meeting Recordings	Free to attendees Discount for members
Best of CHEST e-learning modules	Discount for members
<i>CHEST Physician</i> monthly newspaper	Available to anyone at chestphysician.org
CHEST Member and Leader Directory	Available to members only

Connect to Our Resources
chestnet.org

EDITOR IN CHIEF Peter J. Mazzone, MD, MPH, FCCP, *Cleveland, OH*

ASSISTANT EDITOR Hilary Petersen, MPAS, PA-C, *Cleveland, OH*

DEPUTY EDITORS

Contributor Experience Susan Murin, MD, FCCP, *Davis, CA*

Outreach Darcy D. Marciniuk, MD, FCCP, *Saskatoon, SK, Canada*

Web and Multimedia Christopher L. Carroll, MD, MS, FCCP, *Hartford, CT*

ASTHMA

Associate Editor: Michael E. Wechsler, MD, MMSc, *Denver, CO*

Invited Reviews Section Editor: David Jackson, MD, PhD, *London, United Kingdom*

Case Series Liaison: Geoffrey L. Chupp, MD, *New Haven, CT*

Multimedia Liaison: Praveen Akuthota, MD, *La Jolla, CA*

Editorial Board

Neville M. Berkman, MBCh, *Jerusalem, Israel*

Gail M. Gauvreau, PhD, *Hamilton, ON, Canada*

Anthony N. Gerber, MD, PhD, *Denver, CO*

Nicola A. Hanania, MD, FCCP, *Houston, TX*

Tae-Bum Kim, MD, PhD, *Seoul, Korea*

Michael C. Peters, MD, MAS, *San Francisco, CA*

Wanda Phipatanakul, MD, MS, *Boston, MA*

Benjamin A. Raby, MD, CM, MPH, *Boston, MA*

Donata Vercelli, MD, *Tucson, AZ*

J. Christian Virchow, MD, FCCP, *Rostock, Germany*

CHEST INFECTIONS

Associate Editor: Stefano Aliberti, MD, *Milan, Italy*

Invited Reviews Section Editor: Marcos I. Restrepo, MD, PhD, FCCP, *San Antonio, TX*

Editorial Board

Anne B. Chang, MBBS, MPHTM, PhD,

Brisbane, QLD, Australia

Charles S. Dela Cruz, MD, PhD, *New Haven, CT*

David E. Griffith, MD, FCCP, *Tyler, TX*

Charles S. Haworth, MBChB, MD, *Cambridge, United Kingdom*

Mathias Wilhelm Pletz, MD, *Jena, Germany*

Nicholas J. Simmonds, MD, *London, United Kingdom*

Giovanni Sotgiu, PhD, MD, *Sassari, Italy*

Daiana Stolz, MPH, FCCP, *Basel, Switzerland*

Brandon J. Webb, MD, *Murray, UT*

Kevin L. Winthrop, MD, MPH, *Portland, OR*

COPD

Associate Editor: Andrea S. Gershon, MSc, MD, *Toronto, ON, Canada*

Invited Reviews Section Editor: Frank Sciruba, MD, FCCP, *Pittsburgh, PA*

Case Series Liaison: Grace Parraga, PhD, *London, ON, Canada*

Multimedia Liaison: Denitza P. Blagev, MD, *Murray, UT*

Editorial Board

Min J. Joo, MD, MPH, FCCP, *Chicago, IL*

Janice Leung, MD, *Vancouver, BC, Canada*

David M. Mannino, MD, FCCP, *Lexington, KY*

Linda Nici, MD, *Providence, RI*

Valerie G. Press, MD, MPH, *Chicago, IL*

Michael K. Stickland, PhD, *Edmonton, AB, Canada*

Richard ZuWallack, MD, FCCP, *Hartford, CT*

CRITICAL CARE

Associate Editor: Todd W. Rice, MD, MSc, FCCP, *Nashville, TN*

Invited Reviews Section Editor: David R. Janz, MD, MSc, *New Orleans, LA*

Multimedia Liaison: Bram Rochweg, MD, MSc, *Hamilton, ON, Canada*

Editorial Board

Adit A. Ginde, MD, MPH, *Aurora, CO*

Steven M. Hollenberg, MD, FCCP, *Hackensack, NJ*

May Hua, MD, MS, *New York, NY*

Meeta Prasad Kerlin, MD, MSCE, *Philadelphia, PA*

Craig M. Lilly, MD, FCCP, *Worcester, MA*

Mark A. Malesker, PharmD, FCCP, *Omaha, NE*

Nida Qadir, MD, *Los Angeles, CA*

Curtis N. Sessler, MD, FCCP, *Richmond, VA*

DIFFUSE LUNG DISEASE

Associate Editor: Daniel Culver, DO, MS, FCCP, *Cleveland, OH*

Invited Reviews Section Editor: Nishant Gupta, MD, MS, FCCP, *Cincinnati, OH*

Editorial Board

Elliott D. Crouser, MD, *Columbus, OH*

Carol F. Farver, MD, *Cleveland, OH*

Allan R. Glanville, MBBS, MD, *Sydney, NSW, Australia*

Gary Matthew Hunninghake, MD, MPH, *Boston, MA*

Antje Prasse, MD, FCCP, *Hannover, Germany*

Christopher J. Ryerson, MD, MAS,

Vancouver, BC, Canada

Jeffrey J. Swigris, DO, MS, *Denver, CO*

Maryam Valapour, MD, MPP, FCCP, *Cleveland, OH*

Simon L.F. Walsh, MD, *London, United Kingdom*

Wim A. Wuyts, MD, PhD, *Leuven, Belgium*

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

Associate Editor: Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, *Philadelphia, PA*

Editorial Board

Alain C. Borczuk, MD, *New York, NY*

Judd D. Flesch, MD, *Philadelphia, PA*

Stephen P. Hoffmann, MD, FCCP, *Morgantown, WV*

Burton L. Lesnick, MD, FCCP, *Atlanta, GA*

Jess Mandel, MD, *La Jolla, CA*

Jennifer W. McCallister, MD, FCCP, *Columbus, OH*

Mark L. Metersky, MD, FCCP, *Farmington, CT*

Matthew C. Miles, MD, MEd, FCCP,

Winston-Salem, NC

David P. Naidich, MD, *New York, NY*

Suhail Raoof, MD, Master FCCP, *New York, NY*

Emily B. Rubin, MD, JD, MSHP, *Boston, MA*

Susan B. Stempek, MMSc, FCCP, *Burlington, MA*

Peter J. Wijkstra, MD, PhD, *Groningen,*

The Netherlands

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly for the American College of Chest Physicians by Elsevier, Inc., 230 Park Avenue, Suite 800, New York, NY 10169. Periodicals postage paid at New York, NY and additional mailing offices.

POSTMASTER: Send address changes to CHEST, Elsevier Periodicals Department: 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043.

PULMONARY AND CARDIOVASCULAR

Associate Editor: Anna R. Hemmes, MD,
Nashville, TN

Multimedia Liaison: Roham Zamanian, MD,
FCCP, Stanford, CA

Editorial Board

Evan L. Brittain, MD, MSc, Nashville, TN
Richard N. Channick, MD, FCCP, Los Angeles, CA
Frances S. de Man, PhD, Amsterdam,
The Netherlands
Gustavo A. Heresi, MD, MS, Cleveland, OH
Ayman Hussein, MD, Cleveland, OH
Erika S. Berman Rosenzweig, BA, MD,
New York, NY
Ryan J. Tedford, MD, Charleston, SC
Corey Ventetuolo, MD, MS, Providence, RI

SLEEP

Associate Editor: Susheel Pandit Patil, MD, PhD,
Baltimore, MD

Invited Reviews Section Editor: Martha E. Billings,
MD, MSc, Seattle, WA

Multimedia Liaison: Omar Mesarwi, MD,
San Diego, CA

Editorial Board

Ghada Bourjeily, MD, FCCP, Providence, RI
Camilla M. Hoyos, MPH, PhD,
Camperdown, NSW, Australia
Amy S. Jordan, BSc(Hons), PhD,
Parkville, VIC, Australia
Jonathan C. Jun, MD, Baltimore, MD
R. John Kimoff, MD, Montreal, QC, Canada
Ulysses J. Magalang, MD, FCCP, Columbus, OH
Alberto R. Ramos, MD, MSPH, Miami, FL
Renaud Tamisier, MD, PhD, MBA, Grenoble, France
Ignacio E. Tapia, MD, MS, Philadelphia, PA
Motoo Yamauchi, MD, PhD, Nara, Japan

THORACIC ONCOLOGY

Associate Editor: Douglas A. Arenberg, MD, FCCP,
Ann Arbor, MI

Invited Reviews Section Editor: Sam M. Janes,
MD, PhD, London, United Kingdom

Multimedia Liaison: Anne V. Gonzalez, MD, MSc,
FCCP, Montreal, QC, Canada

Editorial Board

Farhood Farjah, MD, MPH, Seattle, WA
Hasmeena Kathuria, MD, Boston, MA
M. Patricia Rivera, MD, FCCP, Chapel Hill, NC
Catherine R. Sears, MD, Indianapolis, IN
Gerard A. Silvestri, MD, MS, FCCP, Charleston, SC
Christopher Slatore, MD, Portland, OR
Daniel H. Stermann, MD, FCCP, New York, NY
Nichole T. Tanner, MD, MSCR, FCCP, Charleston, SC
Alain Tremblay, MDCM, FCCP, Calgary, AB, Canada

HUMANITIES

Humanities Editor: Fabien Maldonado, MD, FCCP,
Nashville, TN

Editorial Board

Rana Awdish, MD, Detroit, MI
Erin DeMartino, MD, Rochester, MN
Benjamin Frush, MD, Nashville, TN
Becket Gremmels, PhD, Irving, TX
Michael Neuss, MD, PhD, Nashville, TN
Sarah Lane Ritchie, BA, MDiv, MSc, PhD, Edinburgh,
Scotland
Nneka O. Sederstrom, PhD, MPH, MA, FCCP,
Minneapolis, MN
Jon Tilburt, MD, MPH, Rochester, MN
Jessica Turnbull, MD, Nashville, TN
Douglas B. White, MD, MAS, Pittsburgh, PA

CASE SERIES

Chest Imaging and Pathology for Clinicians

Series Editors: Suhail Raouf, MD, Master FCCP,
New York, NY

Alain C. Borczuk, MD, New York, NY
David P. Naidich, MD, FCCP, New York, NY

CHEST Pearls

Series Editors: Mark D. Siegel, MD, FCCP,
New Haven, CT

Subani Chandra MD, New York, NY
Geoffrey R. Connors, MD, Aurora, CO
Mani Latifi, MD, Cleveland, OH
Anne Mainardi, MD, New Haven CT
Susan L. Millard, MD, FCCP, East Lansing, MI
Morgan I. Soffler, MD, Boston, MA

Ultrasound Corner

Series Editors: Seth J. Koenig, MD, FCCP,
New Hyde Park, NY

Viera Lakticova, MD, New Hyde Park, NY

STATISTICS

Statistical Editor: Michael W. Kattan, PhD,
Cleveland, OH

Statistical Reviewers

Adin-Cristian Andrei, PhD, MS, Chicago, IL
Sébastien Bailly, PharmD, PhD, Grenoble, France
Isaac Briskin, MA, Cleveland, OH
Tanujit Dey, PhD, Cleveland, OH
Sarah Friedrich, PhD, Goettingen, Germany
Adrian V. Hernandez, MD, PhD, Hartford, CT
Maria A Ivanchuk, PhD, Chernivtsi, Ukraine
Xuefei (Sophia) Jia, MS, Cleveland, OH
Yuxuan (Daisy) Jin, MS, Cleveland, OH
Shahab Jolani, PhD, Maastricht, The Netherlands
Md Hasinur Rahman Khan, PhD, Dhaka, Bangladesh
Brittany R. Lapin, PhD MPH, Cleveland, OH
Jihui Lee, PhD, New York, NY
Tao Liu, PhD, Providence, RI
Charles G. Minard, PhD, MS, BS, Houston, TX
Jeevanantham Rajeswaran, PhD, Cleveland, OH
Belinda L. Udeh, PhD, MPH, Cleveland, OH
Junfeng Wang, PhD, MSc, Utrecht, The Netherlands
Xiaofeng Wang, PhD, Cleveland, OH
Wei Wei, MS, Cleveland, OH
Yu Yue, PhD, New York, NY

WEB AND MULTIMEDIA

Podcast Moderators

Dominique J. Pepper, MD, MBChB, MHSc,
Olympia, WA

Gretchen R. Winter, MD, Cleveland, OH

Social Media Feature Editors

Viren Kaul, MD, Syracuse, NY
Divya C. Patel, DO, Gainesville, FL

Video Feature Editors

Yonatan Y. Greenstein, MD, FCCP, Newark, NJ

Visual Abstract Feature Editors

Deepa B. Gotur, MD, Houston, TX
Roozehra Khan, DO, FCCP, Los Angeles, CA
Dina Khateeb, DO, New York, NY
Nneka O. Sederstrom, PhD, MPH, MA, FCCP,
Minneapolis, MN

STAFF

Executive Vice President and CEO
Robert Musacchio, PhD

**Publisher and Senior Vice President,
Marketing, Communications,
and Publishing**
Nicki Augustyn, BA

INTERNATIONAL EDITIONS

India Surinder K. Jindal, MD, FCCP,
Chandigarh, India

Director, Publishing
Kavitha Reinhold, MA

Managing Editor
Laura Riordan, MS

Italy Francesco de Blasio, MD, FCCP,
Naples, Italy

**Journal Operations Coordinator,
Publishing & Digital Content**
Carla Miller

Senior Editorial Coordinators
Barbara J. Anderson
Laura Lipsey

Future CHEST Meetings

CHEST Annual Meeting 2021

Orlando, FL | In-person & Online
October 17-20, 2021
www.chestmeeting.chestnet.org

General Information

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly for the American College of Chest Physicians by Elsevier, Inc., 230 Park Avenue, Suite 800, New York, NY 10169-0901, USA. BUSINESS OFFICE: 1600 John F. Kennedy Boulevard, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2899. Accounting and Circulation Offices: 1799 Highway 50 East, Linn, MO 65051. Periodicals postage paid at New York, NY and additional mailing offices.

EDITORIAL CORRESPONDENCE: The American College of Chest Physicians may be contacted by telephone: (224) 521-9800; fax: (224) 521-9801; e-mail: editor@chestnet.org or through the website home page: <http://chestjournal.org>.

POSTMASTER: Send address changes to *CHEST*, Elsevier, Journal Returns, 1799 Highway 50 East, Linn, MO 65051.

CUSTOMER SERVICE (orders, claims, online, change of address): Elsevier Periodicals Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043. Tel: (800) 654-2452 (U.S. and Canada); (314) 447-8871 (outside U.S. and Canada). Fax: (314) 447-8029. E-mail: JournalsCustomerService-usa@elsevier.com (for print support); journalsonlinesupport-usa@elsevier.com (for online support). If you wish, you may also visit our Support Hub page <https://service.elsevier.com> for assistance.

Address changes must be submitted four weeks in advance.

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES:

Personal: US Print & Online: \$433; International Print & Online: \$485.
Institutional: <http://www.elsevier.com/journals> to view institutional rates, description of institutional types, and pricing for back volumes and back issues.
Single Copies (Non-Subscriber): \$60; (Subscriber): \$40

Further information on this Journal and other Elsevier products is available from the Publisher at <http://www.elsevier.com/journals>.

DISCLAIMER: The statements and opinions contained in the editorials and articles in this Journal are solely those of the authors thereof and not of the Publisher, the Journal's Editor in Chief, peer reviewers, the American College of Chest Physicians, or its officers, regents, members, or employees. The appearance of advertisements or services advertised or of their effectiveness, quality, or safety are solely those of the advertisers. The Publisher, Editor in Chief, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, and employees disclaim all responsibility for any statements, opinions, recommendations, injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in articles or advertisements contained in this Journal.

NOTICE

No responsibility is assumed by the Publisher or the American College of Chest Physicians for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

© 2020 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

This Journal and the individual contributions contained in it are protected under copyright by the American College of Chest Physicians, and the following terms and conditions apply to their use in addition to the terms of any Creative Commons or other use license that has been applied by the publisher to an individual article:

ADVERTISING INFORMATION: Advertising orders and inquiries can be sent to: Sima Sherman, Tel: (610) 529-0322, E-mail: ssherman@americanmedicalcomm.com. For *CHEST* Canadian edition, advertising orders and inquiries can be sent to: Derek Zakaib, Tel: (514) 730-8837, E-mail: derekjohnzakaib@gmail.com. Classified advertising orders and inquiries can be sent to: Lauren Morgan, Tel: (267) 980-6087, E-mail: lmorgan@americanmedicalcomm.com.

AUTHOR INQUIRIES: For inquiries relating to the submission of articles, contact the Editorial Office at editor@chestnet.org. Instructions for Authors can be found online at: <http://chestjournal.org/content/authorinfo>.

English language service: Upon request, Elsevier will direct authors to an agent who can check and improve the English of their paper (before submission). Please contact authorsupport@elsevier.com for further information.

Please visit <http://www.elsevier.com/authors> to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed, as well as detailed artwork guidelines, frequently asked questions, and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, are provided after registration of an article for publication.

AUTHOR RIGHTS

Author(s) may have additional rights in their articles as set out in their agreement with the publisher (more information at <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

REPRINTS: For queries about author offprints, e-mail authorsupport@elsevier.com. To order 100 or more reprints for educational, commercial, or promotional use, contact Derrick Imasa at (212) 633-3874, Elsevier Inc., 230 Park Avenue, Suite 800, New York, NY 10169-0901, USA. Fax: (212) 462-1935; email: reprints@elsevier.com.

NON-REPRINT REPRODUCTIONS (PHOTOCOPIES):

Single photocopies of single articles may be made for personal use as allowed by national copyright laws. Permission is not required for photocopying of articles published under the CC BY license nor for photocopying for non-commercial purposes in accordance with any other user license applied by the publisher. Permission of the publisher and payment of a fee is required for all other photocopying, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery. Special rates are available for educational institutions that wish to make photocopies for non-profit educational classroom use.

DERIVATIVE WORKS:

Users may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions or companies. Other than for articles published under the CC BY license, permission of the publisher is required for resale or distribution outside the subscribing institution or company. For any subscribed articles or articles published under a CC BY-NC-ND license, permission of the publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations.

STORAGE OR USAGE:

Except as outlined above or as set out in the relevant user license, no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior written permission of the publisher.

PERMISSIONS:

Permission may be required to reproduce a figure, table, or other material published in *CHEST*. Requests may be completed online via the Elsevier home page <https://www.elsevier.com/permissions>. For further questions please call: (+44) 1865 843830 (UK) / (+1) 800-523-4069 (USA).

COORDINATORE EDITORIALE Francesco de Blasio
Unità Funzionale di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli

DIRETTORE RESPONSABILE Antonio Schiavulli

BOARD EDITORIALE

Caterina Bucca
Università degli Studi di Torino
Malattie dell'Apparato Respiratorio,
S.C. Pneumologia U. A.O.U. Molinette,
Città della Salute e della Scienza, Torino
CHEST Delegato Nazionale

Enrico M. Clini
Università di Modena e Reggio Emilia
D.U. di Scienze Mediche e Chirurgiche
Materno-Infantili e dell'Adulto
A.O.U. di Modena Policlinico
S.C. Malattie Apparato Respiratorio
CHEST Delegato Nazionale

Mario Del Donno
U.O.C. di Pneumologia
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
A.O.R.N. San Pio, P.O. "G. Rummo", Benevento
CHEST Delegato Nazionale

Stefano Marinari
U.O.S.D. Pneumologia
P.O. "SS. Annunziata", Chieti
CHEST Delegato Nazionale

Claudio Micheletto
U.O.C. di Pneumologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
di Verona

Paolo Palange
U.O.C. Medicina Interna e Disfunzioni Respiratorie,
U.O.S. Fibrosi Cistica Adulti, Policlinico Umberto I,
La Sapienza Università di Roma
CHEST Delegato Nazionale

Girolamo Pelaia
Cattedra Scuola di Specializzazione e
U.O.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi Magna Graecia
Campus universitario "Salvatore Venuta", Catanzaro
CHEST Global Governor, Italy

Stefano Picciolo
U.O.C. Malattie Respiratorie
Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario
"G. Martino", Messina
CHEST Delegato Nazionale

Antonio Sacchetta
U.O. Medicina Interna, Ospedale "San Camillo", Treviso
CHEST Delegato Nazionale

REDAZIONE SCIENTIFICA

Hanno collaborato alla stesura e traduzione
degli articoli presenti in questo numero:

Giuseppe Anzalone ^(p 69)
Pneumologo, Pistoia

Francesca de Blasio ^(p 78)
Applied Nutrition and Dietetics
Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Torino

Mario Del Donno ^(p 2,38)
U.O.C. di Pneumologia
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
A.O.R.N. San Pio, P.O. "G. Rummo", Benevento

Roberto Fumagalli ^(p 5,61)
S.C. Anestesia e Rianimazione I
Dipartimento Emergenza Urgenza - E.A.S.
Dipartimento Anestesia e Terapie Intensive, A.S.S.T.
Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Corrado Pelaia ^(p 18)
Scuola di Specializzazione in Malattie
dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi Magna Graecia

Stefano Picciolo ^(p 10,13,16)
U.O.C. Malattie Respiratorie
Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario
"G. Martino", Messina

Massimo Pifferi ^(p 33)
U.O. di Pediatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Antonio Vendrame ^(p 8,49)
U.O. Medicina, Ospedale di Conegliano
Conegliano (TV)

CHEST EDIZIONE ITALIANA

Periodico trimestrale
Reg. Tribunale di Monza
n° 1566 del 2 gennaio 2002

Direzione, redazione e amministrazione
Sintex Editoria
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
editoria@sintexservizi.it

Segreteria di redazione
Mirka Pulga
mirka.pulga@sintexservizi.it

Grafica, impaginazione, stampa
Artestampa S.r.l.
Galliate Lombardo (VA)
www.arte-stampa.com

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



Edizione
Sintex Servizi S.r.l.
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
direzione@sintexservizi.it
www.sintexservizi.it



Questo periodico viene spedito
in abbonamento postale

Prezzo copia € 12,00
Abbonamento a 4 numeri € 48,00
da versare con bonifico bancario:
Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano,
Filiale 01894, piazza De Angeli 2
IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885

Copyright © 2020
American College of Chest Physicians
Copyright © 2020 per l'Edizione Italiana
Sintex Servizi S.r.l.

CHEST Edizione Italiana è stata realizzata con il permesso dell'American College of Chest Physicians ("Concessionario di licenza"), che è il proprietario di CHEST. Il Concessionario di licenza e i suoi funzionari, dirigenti, membri del comitato esecutivo, membri, entità collegate, dipendenti e altri agenti (insieme "Parti del Concessionario di licenza") non hanno alcun ruolo nella traduzione degli articoli dalla lingua inglese alla lingua italiana di CHEST Edizione Italiana. Le Parti del Concessionario di licenza non sono responsabili, non garantiscono, e negano espressamente ogni responsabilità per qualsiasi contenuto in questa pubblicazione e l'utilizzo o l'affidamento ad ognuno di tali contenuti, e per l'accuratezza della

traduzione del contenuto, tutta la responsabilità è esclusivamente di autori, inserzionisti o di Sintex Servizi a seconda dei casi. Inoltre, il contenuto non dovrebbe essere considerato una sostituzione di un consulto medico e non intende sostituire la consultazione di un professionista medico qualificato. In alcuna circostanza nessuna delle Parti del Concessionario di licenza sarà responsabile di qualsiasi DANNO DIRETTO, INDIRETTO, INCIDENTALI, SPECIALE o CONSEGUENZIALE, o PERDITA DI PROFITTI che risultino, direttamente o indirettamente, dalla divulgazione o dall'uso di qualsiasi contenuto, pubblicità o altro materiale qui riportato, indipendentemente dalla materia legale.

I motivi per iscriversi a CHEST



Cosa significa essere un Membro dell'American College of Chest Physicians

Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in *chest medicine*. CHEST, infatti, offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica.

L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (CHEST) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in *chest medicine*.

In questi anni l'American College of Chest Physicians si è confermata come la fonte mondiale più importante e autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di aggiornamento medico continuo garantiscono ai membri di CHEST un'informazione puntuale e al passo con i progressi della ricerca e della pratica clinica.

Gli oltre 18.000 membri dell'American College of Chest Physicians costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono a un progressivo miglioramento della pratica clinica.

Un Membro dell'American College of Chest Physicians può:

- › ricevere CHEST, la rivista più letta nel mondo dai broncopneumologi;
- › partecipare al continuo aggiornamento medico attraverso corsi e incontri organizzati da CHEST, utilizzare programmi educazionali, consultare il sito www.chestnet.org;
- › ottenere importanti agevolazioni per meeting di aggiornamento, corsi di *self-assessment* e tutte le iniziative editoriali di CHEST;
- › partecipare a gruppi di specialisti interessati in broncopneumologia, chirurgia cardiotoracica, *sleep medicine*, rianimazione e terapia intensiva, *home care*;
- › leggere il proprio nome nella *Directory* e nei *Referral Guides* dei Membri di CHEST disponibili su supporto cartaceo e on-line.

CHEST è un brand di rivista con visibilità internazionale oltre che una solida Società scientifica nord-americana che può contare sulla membership di quasi 20.000 soci. L'interesse dei lettori di CHEST, medici e professionisti della sanità con interesse per le affezioni "del torace", è principalmente rappresentato dal taglio ampiamente clinico che la rivista ha saputo mantenere nel tempo, migliorando l'approccio con il lettore medio grazie anche all'introduzione di specifiche rubriche case-based di indubbia qualità e utilità. Essere iscritti offre quindi l'opportunità di mantenersi sempre aggiornati su argomenti di interesse non solo pneumologico in senso stretto e consente di ricevere, con i benefici dell'abbonamento, anche tutte le facilitazioni dell'adesione alle iniziative internazionali e della delegazione nazionale con il marchio CHEST. Rispondere quindi alla domanda "perché iscriversi a CHEST?" trova come unico rimando un significativo: "perché no?".

Enrico Clini, MD, FCCP, Modena

Per gli pneumologi e i cultori della materia l'iscrizione a CHEST deve essere vista come un'opportunità per ricevere aggiornamenti sulle più recenti evidenze della letteratura scientifica, sulle innovazioni nella gestione delle patologie respiratorie e, soprattutto, per entrare a far parte di una Comunità scientifica che condivide conoscenze ed esperienze professionali.

Fausto De Michele, MD, FCCP, Napoli

L'iscrizione a CHEST è una splendida occasione di incontro con il mondo pneumologico e offre numerose opportunità. La rivista si pone come uno strumento in continuo aggiornamento sui risultati della ricerca in ambito clinico, intensivistico e in medicina del sonno; pubblica, inoltre, le linee guida e le dichiarazioni di consenso sugli argomenti clinici di maggior interesse. L'iscrizione fornisce un accesso agevolato a corsi di apprendimento dal vivo, a tavole rotonde o meeting e a tutti gli eventi didattici organizzati da CHEST. Estremamente preziosa è la possibilità di entrare a far parte di una rete tematica su aree di medicina respiratoria relazionandosi con altri membri che condividono gli stessi interessi, coordinando incontri, contribuendo allo scambio di esperienze e allo sviluppo di nuove ipotesi di lavoro. Queste e numerose altre opportunità rendono gli iscritti orgogliosi di far parte della comunità CHEST.

Caterina Bucca, MD, FCCP, Torino

Per maggiori informazioni

Segreteria Nazionale American College of Chest Physicians - Dott. Stefano Picciolo

TELEFONO 090 2212003 | FAX 090 8967896 | E-MAIL info@chest.it

Il modulo di iscrizione a CHEST - *membership application* - può essere scaricato collegandosi alla pagina Get Involved del sito www.chestnet.org



EDITORIALS

- 2 Previsione del declino della BPCO e della funzionalità polmonare in una popolazione generale. Troppo bello per essere vero?
Valerie G. Press; Andrea Gershon; Denitza P. Blagev
>> [Si veda l'articolo, pagina 38](#)
- 5 Target di ossigenazione per i pazienti critici. Nuovi dati e stato di equilibrio
Wesley H. Self; Matthew W. Semler; Todd W. Rice
>> [Si veda l'articolo, pagina 61](#)
- 8 Rischio cardiovascolare nella BPCO. Alla ricerca di un colpevole
Isabelle Vivodtzev; François Maltais
>> [Si veda l'articolo, pagina 49](#)

POINT AND COUNTERPOINT

- 10 PRO: Gli eosinofili sono utili nella gestione della BPCO? Sì
R. Chad Wade; J. Michael Wells
- 13 CONTRO: Gli eosinofili sono utili nella gestione della BPCO? No
Gerard J. Criner
- 16 Replica dei Dottori Wade e Wells
R. Chad Wade; J. Michael Wells
- 16 Replica del Dottor Criner
Gerard J. Criner

ORIGINAL RESEARCH

ASTHMA

- 18 Caratterizzazione globale dell'asma grave. Dati dall'International Severe Asthma Registry
Eileen Wang; Michael E. Wechsler; Trung N. Tran; Liam G. Heaney; Rupert C. Jones; Andrew N. Menzies-Gow; John Busby; David J. Jackson; Paul E. Pfeffer; Chin Kook Rhee; You Sook Cho; G. Walter Canonica; Enrico Heffler; Peter G. Gibson; Mark Hew; Matthew Peters; Erin S. Harvey; Marianna Alacqua; James Zangrilli; Lakmini Bulathsinghala; Victoria A. Carter; Isha Chaudhry; Neva Eleangovan; Naeimeh Hosseini; Ruth B. Murray; David B. Price

RESEARCH LETTER

CHEST INFECTIONS

- 33 Studio longitudinale della funzione respiratoria in rapporto al fenotipo e al genotipo nella Discinesia Ciliare Primaria
Massimo Pifferi; Andrew Bush; Francesca Mariani; Martina Piras; Angela Michelucci; Angela Cangiotti; Maria Di Cicco; Maria Adelaide Caligo; Mario Miccoli; Attilio L. Boner; Diego Peroni

ORIGINAL RESEARCH

COPD

- 38 Modello di previsione individualizzata per andamento della funzione polmonare a lungo termine e rischio di sviluppare BPCO nella popolazione generale
Wenjia Chen; Don D. Sin; J. Mark FitzGerald; Abdollah Safari; Amin Adibi; Mohsen Sadatsafavi
>> [Si veda l'editoriale, pagina 2](#)
- 49 Rischio cardiovascolare nella BPCO. Decifrare il contributo del fumo di tabacco
Thibaud Soumagne; Nicolas Roche; Alicia Guillien; Malika Bouhaddi; Steffi Rocchi; Sophie Hue; Frédéric Claudé; Lucie Bizard; Pascal Andujar; Jean-Charles Dalphin; Bruno Degano
>> [Si veda l'editoriale, pagina 8](#)

CRITICAL CARE

- 61 Ricerca del target di saturazione di ossigeno ottimale nei pazienti critici. Analisi osservazionale dei dati presenti in ampi database di Terapie Intensive
Willem van den Boom; Michael Hoy; Jagadish Sankaran; Mengru Liu; Haroun Chahed; Mengling Feng; Kay Choong See
>> [Si veda l'editoriale, pagina 5](#)

CHEST REVIEWS

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

- 69 Test del cammino dei 6 minuti. Ruolo clinico, tecnica, codifica e rimborso
Priya Agarwala; Steve H. Salzman

CHEST PEARLS

- 78 Uomo di 78 anni con dispnea e neutrofilia ripetute nel sangue periferico e nel BAL
Erika Nakamatsu; Takayoshi Morita; Atsuyoshi MorishimaD; Hiroshi Tagawa; Mitsugi Furukawa; Masato Matsushita; Hiroyuki Yamane

Previsione del declino della BPCO e della funzionalità polmonare in una popolazione generale

Troppo bello per essere vero?

Valerie G. Press, MD, MPH

Andrea Gershon, MD

Denitza P. Blagev, MD

Chicago, IL

La diagnosi della BPCO è un'importante priorità per la salute pubblica. Attualmente, la BPCO viene diagnosticata attraverso una combinazione di sintomi clinici e misurazioni fisiologiche tramite test di funzionalità polmonare (PFT). Tuttavia, le diagnosi "cliniche" di BPCO vengono spesso effettuate senza l'uso di PFT.¹⁻³ Inoltre, poiché si ritiene che la BPCO sia drasticamente sottodiagnosticata,¹ sono necessari strumenti efficaci per lo screening del rischio della BPCO nella popolazione generale.⁴ Nondimeno, lo screening della BPCO utilizzando PFT o questionari non è raccomandato dalle attuali linee guida a causa della scarsità di dati sull'efficacia di questi strumenti per migliorare i risultati.⁴⁻⁶

PER IL RELATIVO ARTICOLO SI VEDA PAGINA 38

AFFILIAZIONI: Dal Department of Medicine (Dr Press), University of Chicago; Sunnybrook Health Sciences Centre (Dr Gershon) e Intermountain Healthcare (Dr Blagev).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: V. G. P. ha ricevuto R03 fondi dal National Heart, Lung, and Blood Institute del National Institutes of Health [R03HL144883]. V. G. P. è anche consulente di Vizient, Inc. e Humana. A. G. ha ricevuto finanziamenti dal Canadian Institutes of Health Research. D. P. B. ha ricevuto finanziamenti dalla Intermountain Research and Medical Foundation.

CORRISPONDENZA: Valerie G. Press, MD, MPH, University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave, MC 2007, Chicago, IL 60637; e-mail: vpress@bsd.uchicago.edu

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.028>.
CHEST 2020; 157(3):481-483

Una possibile soluzione per lo screening e la previsione dell'evoluzione clinica della BPCO è la valutazione di modelli predittivi.⁷ La ricerca si è concentrata sullo sviluppo di strumenti di previsione per la progressione della malattia,^{8,9} della malattia in acuto (per esempio, riacutizzazioni e/o ricoveri ospedalieri),^{10,11} e della mortalità tra i pazienti con BPCO.¹¹⁻¹³ Attualmente non sono disponibili strumenti prognostici di utilizzo in una popolazione generale senza avere diagnosticato preventivamente la BPCO. Sebbene non rispondano del tutto alla richiesta di un modello di previsione nella popolazione generale, Chen e coll.¹⁴ presentano in questo numero di *CHEST* un approccio innovativo per identificare il rischio personalizzato di declino del FEV₁ a 20 anni e la limitazione del flusso aereo nella popolazione con PFT iniziale.

Per mettere a punto il loro modello, gli autori¹⁴ hanno utilizzato tre set di dati distinti che includevano > 19.000 pazienti. La derivazione del modello si è basata sulla coorte Framingham Offspring; i PFT sono stati completati almeno due volte in 20 o più anni. La convalida si è basata sulle coorti dello sviluppo del rischio dell'arteria coronaria nei giovani adulti (CARIDA) e del rischio di aterosclerosi nelle comunità (ARIC) con almeno due serie di PFT, abbinate negli anni alla coorte di Framingham. Il risultato primario per il modello era il FEV₁ pre-broncodilatatore e il secondario era il rapporto tra FEV₁ pre-broncodilatatore e FVC, il quale è stato usato sia per definire che per predire la limitazione del flusso d'aria.

Utilizzando un modello di regressione a effetti misti per la previsione individualizzata e un algoritmo di apprendimento automatico, i predittori essenziali sono stati identificati da 126 variabili predittive candidate: il 79% della variazione nel FEV₁ era rappresentato da 20 variabili, che includevano fattori di rischio ben noti come età, sesso, altezza e storia di fumo.¹⁴ Anche variabili come la presenza di sintomi e la terapia con broncodilatatori sono stati predittori significativi; tuttavia, variabili importanti del modello, come consumo di alcool, ematocrito e albumina, che normalmente non sono causa di malattia, hanno una relazione meno chiara con la BPCO.

Questo è il primo modello predittivo¹⁴ per la valutazione della funzionalità polmonare a lungo termine, in una

popolazione generale. Il fatto che il modello si basi su almeno due test spirometrici consente la raccolta di dati con bassa funzionalità polmonare di base (che potrebbe suggerire uno scarso sviluppo polmonare, una malattia non riconosciuta o altre cause) e un declino accelerato del FEV₁, che cattura diversi sottogruppi di pazienti con BPCO. Questo modello può essere informativo per i pazienti e i loro medici ed è un passo avanti nell'applicazione degli algoritmi di apprendimento automatico a dati medici quantitativi con risultati e trasparenza nel mondo reale. Dal momento che la maggior parte dei fumatori potrebbe non sviluppare la BPCO e non tutti i pazienti con BPCO hanno una storia di fumo, la malattia rimane sottodiagnosticata nella popolazione generale. Questo modello, che si basa su almeno una misurazione della funzionalità polmonare, consente ai pazienti e ai loro medici di prevedere meglio la probabilità di sviluppare la BPCO. La ricerca futura potrebbe esaminare l'applicazione di questo modello a individui sani che si sottopongono a PFT di base come parte del loro screening professionale, nella valutazione del rischio previsto di sviluppare la BPCO nel corso della carriera. Questi dati potrebbero aiutare a far capire ai pazienti il loro rischio di sviluppare la BPCO, il che potrebbe aiutare a modificare i fattori di rischio determinanti, come l'uso del tabacco. Al contrario, questi dati potrebbero essere falsamente rassicuranti nelle persone fumatrici che hanno un basso rischio previsto di sviluppare la BPCO (ma non necessariamente basso rischio di sviluppare cancro ai polmoni, malattie cardiovascolari o altre complicazioni dall'uso di tabacco).

Sebbene sia un passo avanti nello sviluppo di un modello per prevedere andamento e progressione della BPCO, questo studio di Chen e coll.¹⁴ ha importanti limitazioni, inclusa la dipendenza dai PFT al basale. Dal momento che i PFT non sono raccomandati per lo screening,^{4,5} molti pazienti non hanno i PFT al basale e quindi l'uso del modello sarebbe limitato. Inoltre, non tutti i predittori nel modello potrebbero essere disponibili in tempo reale o potrebbero non essere valutati in modo affidabile nella pratica clinica. Sebbene gli autori affermino che lo strumento online consenta l'adeguamento del modello in base ai dati disponibili, non è chiaro come l'uso di un modello modificato possa influire sull'accuratezza dei risultati di previsione.

Un altro limite chiave è la mancanza di chiarezza su come questo strumento possa essere utilizzato in modo ottimale nella pratica clinica per migliorare i risultati

dei pazienti. Per esempio, il risultato previsto è la funzionalità polmonare a lungo termine.¹⁴ L'utilità di questa previsione a breve termine per gestire l'assistenza ed educare i pazienti è incerta; tuttavia, se convalidata, potrebbe avere futura applicabilità nel contesto professionale. Un altro limite è che fattori di rischio aggiuntivi, come le riacutizzazioni della BPCO, che sono note per essere associate al declino della funzionalità polmonare, non sono stati raccolti nello studio originale di Framingham e quindi non fanno parte di questo modello. Infine, è importante sottolineare che le variabili del modello sono associate al declino della funzionalità polmonare e non è possibile effettuare una deduzione causale. Sebbene sembri importante raccomandare la sospensione dell'uso del tabacco a tutti, si è esortati a porre attenzione alle altre variabili considerate. Infatti, non è chiaro quale sia la relazione tra l'assunzione di alcool e il declino della funzionalità polmonare; per esempio, sono il reflusso gastroesofageo e la micro-aspirazione causa d'inflammazione delle vie aeree, o ciò è dovuto a un altro fattore, come l'uso del tabacco, che è associato sia all'assunzione di alcool che alla BPCO? Comunque, sembra chiaro che esami di laboratorio alterati possano essere marcatori di malattia, sebbene sia improbabile che alterazioni di ematocrito o albumina possano avere un effetto sulla funzionalità polmonare. Uno studio prospettico che utilizzi il modello in diverse popolazioni e sistemi sanitari potrebbe aiutare a capire se e come questo modello possa essere efficacemente utilizzato nella pratica clinica e nella ricerca.

In definitiva, prima dell'utilizzo di questo modello su larga scala, è necessaria un'ulteriore valutazione prospettica e una maggiore chiarezza sul suo utilizzo ottimale per l'assistenza clinica e la salute della popolazione. Per una definitiva convalida del modello e per aumentare la sua efficacia clinica, è necessario considerare i dati dei PTF basali e i contesti professionali in cui questi dati siano disponibili di routine.

Ringraziamenti

Altri contributi: Gli autori ringraziano Mary Akel, MPH, per la sua assistenza nella stesura del manoscritto.

Bibliografia

1. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-985.
2. Almagro P, Soriano JB. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):367-368.

3. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, et al. Undiagnosed obstructive lung disease in the United States. Associated factors and long-term mortality. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1788-1795.
4. Press VG, Cifu AS, White SR. Screening for chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2017;318(17):1702-1703.
5. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Accessed June 3, 2018.
6. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179-191.
7. Press VG. Is it time to move on from identifying risk factors for 30-day chronic obstructive pulmonary disease readmission? A call for risk prediction tools. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(7):801-803.
8. Zafari Z, Sin DD, Postma DS, et al. Individualized prediction of lung-function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ.* 2016;188(14):1004-1011.
9. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA. Spirometric predictors of lung function decline and *Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1301-1306.
10. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. The PEARL score predicts 90-day readmission or death after hospitalisation for acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2017;72(8):686-693.
11. Blagev DP, Collingridge DS, Rea S, et al. The Laboratory-Based Intermountain Validated Exacerbation (LIVE) score identifies chronic obstructive pulmonary disease patients at high mortality risk. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:173.
12. Lindenauer PK, Grosso LM, Wang C, et al. Development, validation, and results of a risk-standardized measure of hospital 30-day mortality for patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Hosp Med.* 2013;8(8):428-435.
13. Baptista G, Ferreira E, Forestier A, Raschilas F. Re: predictors of 1-year mortality in patients discharged from the hospital following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing.* 2006;35(3):321-321.
14. Chen W, Sin DD, FitzGerald JM, Safari A, Adibi A, Sadatsafavi M. An individualized prediction model for long-term lung function trajectory and risk of COPD in the general population. *Chest.* 2020;157(3):547-557.

Target di ossigenazione per i pazienti critici

Nuovi dati e stato di equilibrio

Wesley H. Self, MD, MPH

Matthew W. Semler, MD

Todd W. Rice, MD

Nashville, TN

Radicato nel XVIII secolo, il trattamento con ossigeno supplementare rappresenta una delle più comuni e fondamentali terapie impiegate in medicina.

Tuttavia, nonostante generazioni di medici abbiano usato l'ossigeno per trattare centinaia di milioni di pazienti, la conoscenza di come utilizzarlo nel modo più efficace resta incompleta.

Gli esseri umani e l'ossigeno hanno una relazione complicata. Durante le fasi primordiali di vita sulla terra, l'atmosfera conteneva concentrazioni relativamente basse di ossigeno e gli organismi si sono evoluti in un ambiente ipossico senza una pressione evolutiva rilevante per sviluppare meccanismi di coesistenza con l'ossigeno.¹ In questo contesto, l'ossigeno poteva considerarsi una tossina. Nel tempo, la concentrazione di ossigeno nell'atmosfera terrestre aumentò, esercitando sugli organismi una pressione evolutiva affinché sviluppassero meccanismi di tolleranza all'ossigeno e infine perché utilizzassero l'ossigeno per aumentare

la sopravvivenza. Come conseguenza, si è evoluta la respirazione aerobia, in cui l'ossigeno gioca un ruolo fondamentale accettando elettroni nel meccanismo di conversione del glucosio in energia utile alle cellule. A ogni modo, l'ossigeno rimane tossico per molti componenti degli organismi eucarioti attraverso il cosiddetto stress ossidativo, dannoso per la cellula a causa degli elettroni spaiati contenuti nelle molecole contenenti ossigeno (specie reattive dell'ossigeno) che reagiscono con acidi nucleici, proteine e lipidi. Pertanto restiamo con un paradosso: l'ossigeno è essenziale per la vita, ma allo stesso tempo, è tossico per le forme di vita che da esso dipendono per sopravvivere.²

Poiché l'ossigeno è dunque sia essenziale che tossico, è ragionevole ipotizzare che la dose di ossigeno da somministrare sia fondamentale nel determinare la sua efficacia terapeutica. Il fine logico è quello di somministrare abbastanza ossigeno per mantenere la respirazione aerobia ma non troppo da far sì che l'organismo sia sopraffatto dalle specie reattive dell'ossigeno. Quanto ossigeno è sufficiente? Quanto ossigeno è troppo? Una respirazione aerobia insufficiente a causa dell'ipossiemia comporta ovvie e immediate catastrofiche conseguenze che culminano con l'arresto cardiaco. Pertanto, storicamente, l'approccio prevalente è stato quello di evitare l'ipossiemia con l'abbondante utilizzo di ossigeno supplementare e di tollerare l'iperossiemia. Tuttavia, abbiamo progressivamente iniziato a sperimentare le conseguenze negative dell'iperossiemia, che possono essere tardive e insidiose, come la ridotta circolazione microvascolare, il vasospasmo, il danno polmonare acuto e l'infiammazione sistemica.³ Con tali avanzamenti nella comprensione biologica della tossicità dell'ossigeno, il fatto di tollerare l'iperossiemia per evitare l'ipossiemia è diventato un'incertezza.

A oggi, sono necessari dati clinici di outcome paziente-specifici per comprendere l'effetto delle differenti strategie di ossigenazione. Questo tipo di dati inizia a emergere. In questo numero di *CHEST*, van den Boom e coll.⁴ riportano i risultati di un grande studio osservazionale retrospettivo che ha valutato l'associazione tra la saturazione periferica di ossigeno (SpO₂) e la mortalità intraospedaliera, in pazienti adulti trattati con ossigeno supplementare, somministrato con ventilazione invasiva o non invasiva in Terapia Intensiva per almeno 48h. Come in precedenti studi osservazionali,^{5,6} gli autori

PER IL RELATIVO ARTICOLO SI VEDA PAGINA 61

AFFILIATIONI: Dal Department of Emergency Medicine (Dr Self) e dalla Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine (Drs Semler e Rice), Vanderbilt University Medical Center.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI:

Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: W. H. S., M. W. S. e T. W. R. riferiscono la gestione di un trial clinico per valutare i target di ossigeno negli adulti che sono in stato critico.

CORRISPONDENZA: Wesley H. Self, MD, MPH, Department of Emergency Medicine, Vanderbilt University Medical Center, 1313 21st Ave S, 312 Oxford House, Nashville, TN 37232; e-mail: wesley.self@vumc.org

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.010>.

CHEST 2020; 157(3):487-488

dimostrano un'associazione a "U" tra la SpO₂ ottenuta e la mortalità, cioè come valori di SpO₂ al limite inferiore (< 94%) e al limite superiore (> 98%) (range di valori comunemente raggiunti durante la pratica clinica) si associno a una mortalità più elevata rispetto a valori intermedi di SpO₂. Nel dettaglio, in questa raccolta di dati osservazionali, gli autori hanno dimostrato che valori di SpO₂ al 96% sono associati a una mortalità inferiore. Di conseguenza, hanno scelto di analizzare un range di SpO₂ tra 94 e 98% quale ragionevole intervallo intorno al 96% che i medici potrebbero potenzialmente mantenere nel tempo. Gli autori hanno dimostrato che, in Terapia Intensiva, i pazienti con SpO₂ nel range tra 94 e 98% per l'80% del tempo avevano una mortalità intraospedaliera all'incirca dimezzata rispetto ai pazienti che mantenevano la SpO₂ nel range da 94 a 98% solo per il 40% del tempo.

Nonostante questi risultati siano soggetti all'effetto di fattori confondenti e non portino all'identificazione definitiva di un range di SpO₂ utilizzabile nella pratica clinica, essi sono comunque utili. In particolare, questo studio rafforza il concetto che livelli di ossigenazione elevati siano associati a un aumento quantificabile della mortalità, in base a dati osservazionali, e che evitare l'iperossiemia possa essere un fattore importante per massimizzare la sopravvivenza nei pazienti critici. Inoltre, questo studio implica che anche usare l'ossigeno per mantenere livelli normali elevati di SpO₂ (per esempio, 99%) potrebbe essere una pratica dannosa. Target specifici di ossigenazione, all'interno di un ampio range di valori di SpO₂ comunemente ottenuti nella pratica clinica, possono potenzialmente migliorare l'outcome. Molti più sforzi saranno necessari per arrivare alla comprensione del rischio relativo e dei benefici, per esempio, di mantenere un paziente con polmonite a una SpO₂ di 92% in aria ambiente oppure al 98% in ossigeno supplementare o di mantenere un paziente con ARDS con una SpO₂ dell'88% con una FiO₂ di 0,5 oppure 96% con una FiO₂ di 0,8. I dati derivanti da questo studio consentono di costruire un rationale per valutare in maniera sistematica i target di SpO₂ in trial prospettici che rispondano a questi quesiti.

Due dei trial portati a termine in questo ambito sono l'Oxygen-ICU trial⁷ e l'ICU-ROX trial.⁸ Nell'Oxygen-ICU trial, Girardis e coll.⁷ hanno randomizzato 434 pazienti adulti ammessi in una sola Terapia Intensiva medico-chirurgica a target di ossigeno conservativi (SpO₂ 94-98%) o a target di ossigeno convenzionali (SpO₂ 97-100% consentendo valori di PaO₂ fino a 150 mmHg). Gli autori hanno dimostrato una differenza

sorprendente nella mortalità: 11,6% nel gruppo conservativo vs 20,2% nel gruppo convenzionale (p = 0,01).⁷ Nell'ICU-ROX trial, l'Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group ha condotto uno studio multicentrico che ha randomizzato 1.000 pazienti adulti ventilati meccanicamente a target di ossigeno conservativi (SpO₂ 91-96%) vs terapia convenzionale (strategia di ossigenazione determinata dal medico senza input dal protocollo di studio se non evitare SpO₂ < 91%).⁸ Gli autori non hanno riscontrato differenze nel numero di giorni senza ventilazione meccanica o nella sopravvivenza tra i gruppi considerando l'intera popolazione in studio, ma hanno trovato una significativa eterogeneità negli effetti del trattamento con ossigenoterapia conservativa soprattutto nei pazienti con encefalopatia ipossico-ischemica.⁸

I dati disponibili dimostrano che esiste una condizione di equivalenza nella dimostrazione dell'efficacia dei trattamenti. Studi osservazionali suggeriscono che il target di SpO₂ può essere un importante determinante dell'outcome per i pazienti critici.^{4,5,9} L'abbondante impiego di ossigeno al fine di mantenere la SpO₂ intorno al 100% resta frequente nella pratica clinica, nonostante studi osservazionali e piccoli trial mettano in discussione la sua sicurezza.¹⁰ Approcci alternativi per ottenere un target di SpO₂ intorno al 90% sono stati adottati in alcune condizioni nonostante i limitati dati sulla loro efficacia.¹¹ Studi pilota suggeriscono che è sicuro valutare strategie di ossigenazione che evitino espressamente l'iperossiemia.^{8,12} Perciò, dopo più di un secolo in cui i pazienti sono stati trattati con ossigenoterapia, per la comunità medica di Terapia Intensiva i tempi sembrano maturi per condurre grandi studi clinici randomizzati di elevata qualità necessari per comprendere definitivamente come somministrare in modo ottimale una delle nostre terapie più antiche e indispensabili.

Bibliografia

1. Martin DS, Khosravi M, Grocott MP, Mythen MG. Concepts in hypoxia reborn. *Crit Care*. 2010;14(4):315.
2. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp*. 1995;61:1-31.
3. Asfar P, Singer M, Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1118-1121.
4. van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, et al. The search for optimal oxygen saturation targets in critically ill patients: observational data from large ICU databases. *Chest*. 2020;157(3):566-573.
5. Jonge E de, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(6):R156.

6. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA*. 2010;303(21):2165-2171.
7. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the Oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(15):1583-1589.
8. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Mackle D, Bellomo R, et al. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU [published online ahead of print October 14, 2019]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903297>.
9. Palmer E, Post B, Klapaukh R, et al. The association between supra-physiologic arterial oxygen levels and mortality in critically ill patients: a multi-centre observational cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(11):1373-1380.
10. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693-1705.
11. Vargas M, Servillo G. Liberal versus conservative oxygen therapy in critically ill patients: using the fragility index to determine robust results. *Crit Care*. 2019;23(1):132.
12. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):43-51.

Rischio cardiovascolare nella BPCO

Alla ricerca di un colpevole

Isabelle Vivodtzev, PhD
Cambridge, MA
François Maltais, MD
Québec City, QC, Canada

La nozione che la BPCO sia associata a un'alta prevalenza di patologie cardiovascolari e metaboliche è difficile da negare. Grandi studi longitudinali di coorte hanno confermato ripetutamente l'occorrenza comune di BPCO concomitante a malattie cardiovascolari e metaboliche.¹ Questa è un'associazione letale, dal momento che la patologia cardiovascolare è la prima fra le cause di mortalità nella BPCO.^{2,3} Uno dei più impegnativi quesiti riguardo a questo argomento è se l'occorrenza concomitante di BPCO e malattie cardiovascolari sia un mero riflesso di comuni fattori di rischio condivisi, come fumo di tabacco, obesità o stile di vita sedentario, oppure se la BPCO sia, di per sé, un fattore di scatenamento delle malattie cardiovascolari.

In questo numero di *CHEST*, Soumagne e coll.⁴ valutano la velocità d'onda del polso aortico (carotideo-femorale) (aPWV), un marker surrogato di rigidità arteriosa nei pazienti con BPCO.⁵ Nel complesso, hanno rilevato

PER IL RELATIVO ARTICOLO SI VEDA PAGINA 49

AFFILIAZIONI: Dal Department of Physical Medicine and Rehabilitation (Dr Vivodtzev), Harvard Medical School; Sorbonne Université (Dr Vivodtzev), INSERM, UMR51158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, F-75005, Parigi, Francia e Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (Dr Maltais), Université Laval.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: F. M. ha ricevuto compensi per la partecipazione in studi clinici multicentrici sponsorizzati da GlaxoSmithKline, AstraZeneca e Sanofi, nonché fondi di ricerca non condizionati da Novartis, Boehringer Ingelheim e Grifols. F. M. ha ricevuto compensi come relatore da GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim e Grifols. Nessuna dichiarazione (I. V.).

CORRISPONDENZA: Isabelle Vivodtzev, PhD, Harvard Medical School, Spaulding Rehabilitation Hospital, 1575 Cambridge St, Cambridge, MA; e-mail: Isabelle.vivodtzev@sorbonne-universite.fr
Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.008>
CHEST 2020; 157(4):753-754

aPWV elevate rispetto a soggetti di controllo sani. Siamo a conoscenza di almeno 51 studi riguardo la aPWV nella BPCO e la rigidità arteriosa è riportata essere sistematicamente elevata nei pazienti con BPCO rispetto ai soggetti sani o rispetto a pazienti senza BPCO abbinati per uso di tabacco. Tuttavia, il contributo più innovativo di Soumagne e coll.⁴ è stato quello di studiare la rigidità arteriosa nei fumatori vs i non fumatori con BPCO. Questo ingegnoso disegno dello studio fornisce interessanti informazioni riguardo a questa importante ma ambiziosa domanda. Più specificamente, si è cercato di puntualizzare quale (tra BPCO e fumo di tabacco) sia il colpevole dell'aumentato rischio cardiovascolare. In effetti, l'approccio è stato quello di misurare la rigidità arteriosa in 142 pazienti con BPCO da lieve a moderata e in 155 soggetti di controllo sani esposti a fumo di tabacco, polveri organiche o entrambi. Gli autori hanno correttamente ragionato che se la BPCO fosse il principale determinante dell'incremento della rigidità arteriosa, allora un'aumentata rigidità arteriosa dovrebbe essere rilevata in soggetti che non hanno mai fumato, con BPCO, rispetto a non fumatori con funzionalità polmonare nella norma. Ciò che hanno rilevato è l'opposto: un incremento della rigidità arteriosa è stato rilevato solo nei fumatori con BPCO, non nei soggetti con BPCO che non hanno mai fumato.

Da questa osservazione, gli autori hanno concluso che la BPCO di per sé non conferisce un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. Questa conclusione è stata ulteriormente supportata dall'analisi di regressione che ha dimostrato come la quantità di fumo di tabacco fosse il principale determinante dell'aumentata rigidità arteriosa nei pazienti con BPCO, anche dopo aggiustamento per età, PA media e BMI. Questi risultati sono concordi con un resoconto di come la BPCO lieve non sia associata con comorbidità cardiovascolari o metaboliche.⁶ Utilizzando un disegno di studio differente, anche Van Remoortel e coll.⁷ hanno rilevato come, nella malattia lieve, il fumo di tabacco piuttosto che la BPCO sia il movente principale delle comorbidità cardiovascolari. È probabile che l'effetto del fumo di tabacco sulla rigidità arteriosa sia amplificato negli individui che sviluppano BPCO. Per esempio, uno studio longitudinale di coorte che ha valutato la aPWV in adulti la cui ipertensione era esordita durante l'infanzia, dimostra un effetto sinergico del fumo di tabacco e delle misure a lungo termine della PA sulla rigidità arteriosa.⁸ Questa osservazione corrobora i rilievi di Soumagne e coll. e altri, che riportano un'aumentata rigidità arteriosa in fumatori con BPCO rispetto a fumatori senza BPCO.

Collettivamente, questi rilievi mettono in discussione il fatto che la BPCO di per sé sia un fattore di rischio per malattie cardiovascolari. Nondimeno, potrebbe essere prematuro concludere che la BPCO non sia un fattore di rischio. Primo, come riconosciuto dagli stessi autori, la misura della rigidità arteriosa non dovrebbe essere vista come sostitutiva di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Secondo, lo studio di Soumagne e coll. è trasversale e non longitudinale e quindi non fornisce dati sul rischio a lungo termine di presentare eventi cardiovascolari nei non fumatori con BPCO. Forse il più convincente argomento a favore di un collegamento tra la BPCO e le malattie cardiovascolari deriva dai grandi studi epidemiologici che hanno dimostrato in maniera convincente come un FEV₁ ridotto sia associato a mortalità per tutte le cause e a malattie cardiovascolari.⁹ Questa osservazione è vera in coloro che non hanno mai fumato a prescindere dalla causa della riduzione del FEV₁.

Degno di nota è il fatto che lo studio di Soumagne e coll. è stato condotto in pazienti con BPCO da lieve a moderata e i risultati potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti con malattia più severa. Un certo grado di severità di limitazione al flusso aereo potrebbe essere necessario per far emergere la correlazione tra BPCO e malattie cardiovascolari. Influenzando vari fattori sistemici, la BPCO potrebbe, infatti, amplificare il rischio di sviluppare una rigidità arteriosa elevata,¹⁰ e questi fattori sono maggiormente predominanti con la forma severa di BPCO. Per esempio, la BPCO induce un'infiammazione sistemica, accelera l'invecchiamento e riduce la tolleranza all'esercizio fisico, tre caratteristiche comunemente associate ad aumentata rigidità arteriosa e aumentato rischio cardiovascolare.⁴ Più specificatamente, nella BPCO, l'ipossia cronica o intermittente potrebbe incrementare la rigidità arteriosa stimolando le citochine pro-infiammatorie e lo stress ossidativo, che, a loro volta, incrementano la produzione di molecole di adesione cellulare sull'endotelio vascolare e aumentano il rischio di aterosclerosi.¹¹ Questo potrebbe spiegare la correlazione positiva riportata solitamente tra la severità dell'ostruzione del flusso aereo e la aPWV. Inoltre, la BPCO è associata a iperattivazione simpatica e ridotta sensibilità del baroriflesso, che possono entrambe contribuire all'aumento della PA.¹¹ Infine, la severità dell'enfisema è stata rilevata essere associata alla rigidità arteriosa nella BPCO indipendentemente dalla limitazione al flusso aereo. Questo potrebbe essere dovuto a un'aumentata degradazione sistemica dell'elastina e a una suscettibilità sistemica al danno al tessuto connettivo polmonare, cutaneo e arterioso.¹²

Cosa possiamo concludere da questi risultati contrastanti? Primo, e più importante, la correlazione tra BPCO e patologia cardiovascolare è complessa; è

difficile districare i meccanismi della loro associazione in studi sull'essere umano, dove molti fattori confondenti sono difficili da controllare. Secondo, perché emerga l'associazione tra BPCO e malattie cardiovascolari, la limitazione al flusso espiratorio dovrebbe raggiungere un certo grado di severità che non era presente nei pazienti studiati da Soumagne e coll.⁴ Indipendentemente dai meccanismi, Soumagne e coll. rinforzano il messaggio cruciale di salute pubblica che la cessazione del fumo nei pazienti con BPCO riduce sia la mortalità per tutte le cause che quella cardiovascolare.² È interessante come sia stato precedentemente dimostrato che l'allenamento all'esercizio fisico riduca la rigidità arteriosa nella BPCO⁴ e possa essere un altro strumento non farmacologico per ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con BPCO. Altri ampi studi di coorte sono necessari per approfondire il ruolo del fumo di tabacco vs quello della BPCO per sé stessa nei pazienti con severa ostruzione delle vie aeree, al fine di meglio identificare i pazienti che sono inclini allo sviluppo concomitante di BPCO e malattie cardiovascolari e per testare l'efficacia di approcci dedicati per ridurre il rischio cardiovascolare in queste particolari popolazioni a rischio.

Bibliografia

1. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):155-161.
2. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-239.
3. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH Investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-789.
4. Soumagne T, Roche N, Guillien A, et al. Cardiovascular risk in COPD: deciphering the contribution of tobacco smoking. *Chest.* 2020;157(4):834-845.
5. Vivodtzev I, Tamsier R, Baguey JP, Borel JC, Levy P, Pépin JL. Arterial stiffness in COPD. *Chest.* 2014;145(4):861-875.
6. Coats V, Despres JP, Alméras N, et al; CanCOLD Collaborative Research Group and the Canadian Respiratory Research Network. Ectopic adiposity and cardiometabolic health in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3331-3340.
7. Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(1):30-38.
8. Yun M, Li S, Sun D, et al. Tobacco smoking strengthens the association of elevated blood pressure with arterial stiffness: the Bogalusa Heart Study. *J Hypertens.* 2015;33(2):266-274.
9. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ.* 1996;313(7059):711-715.
10. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143(3):798-807.
11. Patel AR, Kowlessar BS, Mackay AJ, Donaldson GC, Wedzicha JA, Hurst JR. The time-course of changes in arterial stiffness during COPD exacerbations [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:A5853.
12. Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(7):606-612.

PRO: Gli eosinofili sono utili nella gestione della BPCO? Sì

R. Chad Wade, MD
J. Michael Wells, MD, MSPH
Birmingham, AL

ABBREVIAZIONI: ICS = corticosteroidi inalatori; LABA = β_2 -agonista a lunga durata d'azione; PBE = eosinofili del sangue periferico

L'infiammazione eosinofila si verifica frequentemente nella BPCO e la sua presenza può aiutare nel processo decisionale clinico.^{1,2} L'accresciuta consapevolezza che la BPCO sia una sindrome eterogenea, con presentazioni variabili e alla base differenti meccanismi fisiopatologici che in ultima analisi influenzano la progressione della malattia, il rischio di riacutizzazione e la mortalità, ha portato a un paradigma di identificazione dei fenotipi di malattia che possono differenziare gli esiti e le strategie di gestione. Spesso, questi sono riconosciuti da biomarcatori associati che riflettono i processi biologici sottostanti. Anche se il deficit di alfa-1 antitripsina è stato più comunemente riconosciuto come l'endotipo prototipico della BPCO, l'endotipo eosinofilo ha superato gli altri nella sua applicabilità clinica. Gli eosinofili sono cellule immunitarie innate, regolatrici della risposta immunitaria di tipo 2 che serve per la difesa contro le infezioni parassitarie, e sono implicati nelle malattie allergiche, nell'asma e, potenzialmente, nella BPCO. Gli eosinofili sono reclutati nei tessuti attraverso varie chemochine e citochine localmente

AFFILIAZIONI: Dalla Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine (Drs Wade e Wells), Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham; Lung Health Center (Drs Wade e Wells) e Acute Care Service (Dr Wells), Birmingham VA Medical Center.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: J. M. W. ha ricevuto finanziamenti dal National Institutes of Health, Mereo BioPharma, Bayer AG, AstraZeneca e GlaxoSmithKline; ha ricevuto compensi come consulente da Mereo BioPharma, AstraZeneca, GlaxoSmithKline e Boehringer Ingelheim per contenuti estranei al presente lavoro. Nessuna dichiarazione (R. C. W.).

CORRISPONDENZA: J. Michael Wells, MD, MSPH, 1900 University Blvd, THH 422, Birmingham, AL 35294; e-mail: jmwells@uabmc.edu
Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.043>

secrete, tra cui IL-5, IL-4, e IL-13. Una volta attivati, gli eosinofili rilasciano proteine tossiche e inducono il rimodellamento delle vie aeree e della matrice extracellulare.

Definizione di infiammazione eosinofila

Una delle principali sfide che deve affrontare il processo decisionale clinico è quella di avere un biomarcatore che sia prontamente disponibile, stabile, riproducibile e utile nella diagnosi ambulatoriale/ospedaliera.

La misurazione degli eosinofili è stata inclusa nella conta differenziale di routine dell'emocromo fin dagli anni Cinquanta ed è stabile e riproducibile nel tempo.² Nonostante la diffusa possibilità di misurazione degli eosinofili nelle strutture sanitarie, la conta degli eosinofili non è stata utilizzata nella gestione della BPCO se non fino a poco tempo fa. Ciò è dovuto in parte alla mancanza di una definizione di consenso per l'infiammazione eosinofila. Questo è particolarmente importante perché l'infiammazione eosinofila nella BPCO è implicata in ciò che viene definita come eosinofilia (conta degli eosinofili periferici > 500 cellule/ μ L). Gli sperimentatori hanno valutato i risultati clinici e la risposta alla terapia in base a diverse soglie di infiammazione eosinofila, compresi i valori relativi a $\geq 2\%$ o $\geq 4\%$ o i valori assoluti di ≥ 100 , ≥ 150 o ≥ 300 cellule/ μ L. Utilizzando questi criteri per indicare l'infiammazione eosinofila, i ricercatori hanno riscontrato che tali individui sono a rischio di riacutizzazioni più frequenti, nuovi ricoveri, scarsa qualità di vita e progressione accelerata della malattia.³⁻⁵ La morbilità di questo endotipo sembra dimostrare una risposta più elevata ai componenti del trattamento standard della BPCO, in particolare ai corticosteroidi sistemici e inalatori (ICS).

Gli eosinofili come guida per il trattamento delle riacutizzazioni

Befadhel e coll.⁶ hanno constatato che i pazienti con infiammazione eosinofila che hanno ricevuto glucocorticoidi sistemici durante una riacutizzazione hanno avuto maggiori miglioramenti dei sintomi durante l'evento acuto e hanno avuto un recupero migliore rispetto agli individui senza infiammazione eosinofila. Lo studio multicentrico randomizzato, pubblicato di recente, Eosinophil Guided Corticosteroid Therapy in Patients Admitted to Hospital with COPD Exacerbation (CORTICO-COP), ha analizzato se uno

strumento diagnostico definito da un protocollo basato sulle misurazioni giornaliere degli eosinofili sierici come guida all'uso dei corticosteroidi sistemici, avrebbe influito o meno sull'esito della riacutizzazione. I partecipanti sono stati trattati all'inizio con glucocorticoidi sistemici, assegnati a gruppi terapeutici guidati dagli eosinofili o standard, e le decisioni successive sui glucocorticoidi sistemici si sono basate su un limite di 300 cellule/ μ L di eosinofili nel gruppo di intervento. La strategia guidata dagli eosinofili non si è rilevata inferiore allo standard di cura, ma caratterizzata da minore esposizione ai corticosteroidi e minore incidenza di iperglicemia.⁷

Scelta degli ICS per la terapia di mantenimento

Lo studio Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE) non ha trovato associazioni tra gli ICS e il tasso di riduzione del FEV₁ in pazienti con BPCO da moderata a grave in trattamento randomizzato con fluticasone vs placebo.⁸ Tuttavia, un'analisi post hoc dello studio ha rilevato che i partecipanti con infiammazione eosinofila ($\geq 2\%$) avevano un tasso più lento di diminuzione annuale del FEV₁ nel gruppo ICS rispetto al placebo.⁹ In un'altra analisi post hoc di due studi che confrontavano il vilanterolo, β_2 -agonista a lunga durata d'azione (LABA) con il vilanterolo in combinazione con dosi variabili di fluticasone, Pascoe e coll.¹⁰ hanno riscontrato che la combinazione ICS/LABA era associata a un ridotto rischio di riacutizzazione tra i soggetti con infiammazione eosinofila (eosinofili $\geq 2\%$) rispetto a quelli senza infiammazione eosinofila. In un'analisi congiunta di tre grandi studi randomizzati controllati, i partecipanti con un numero di eosinofili > 100 cellule/ μ L avevano un ridotto rischio di riacutizzazione, miglioramento dei sintomi e rallentamento della progressione

della malattia se trattati con gli ICS rispetto a quelli con un numero di eosinofili inferiore.¹¹ Inoltre, la risposta agli ICS era direttamente proporzionale al grado di eosinofilia in entrambi gli studi post hoc.^{10,11} Sebbene i suddetti studi fossero di natura post hoc, lo studio Informing the Pathway of COPD Treatment (IMPACT) ha identificato prospetticamente che la tripla terapia (antagonista muscarinico a lunga durata d'azione/LABA/ICS) una volta al giorno era associata a una maggiore riduzione del tasso di riacutizzazione rispetto all'antagonista muscarinico a lunga durata d'azione-LABA o all'associazione LABA-ICS tra i partecipanti con infiammazione eosinofila definita come ≥ 150 cellule/ μ L.¹² In più, questi risultati hanno contribuito a orientare le raccomandazioni dei Comitati degli Esperti sull'infiammazione eosinofila e sull'uso degli ICS nella BPCO. Il resoconto del Comitato Scientifico Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease nel 2019 ha ampliato la classificazione ABCD per poter valutare adesso la conta degli eosinofili quando si decide in merito all'uso degli ICS sia nelle valutazioni iniziali che nel follow-up.¹

Infiammazione eosinofila e terapie mirate

Il riconoscimento e una precisa definizione dell'endotipo infiammatorio eosinofilo consentirebbero un'ulteriore valutazione di nuovi trattamenti mirati alle vie degli eosinofili con terapie anticorpali monoclonali dirette contro IL-5 (mepolizumab), IL-5R (benralizumab) o IL-4/IL-13 (dupilumab). Due studi hanno analizzato l'efficacia del mepolizumab sulla riduzione del rischio di riacutizzazione in pazienti con BPCO con infiammazione eosinofila (definita da una conta degli eosinofili ematici ≥ 150 cellule/ μ L allo screening o ≥ 300 cellule/ μ L nell'anno precedente) ad alto rischio di riacutizzazione.¹³

TABELLA 1] Soglie dell'infiammazione eosinofila

Categoria	Soglia di eosinofili	Implicazioni cliniche e aiuto terapeutico
Bassa infiammazione eosinofila	< 150 cellule/ μ L $< 2\%$	Considerare la sospensione degli ICS nella BPCO stabile ¹⁶
Intermedia infiammazione eosinofila	≥ 150 cellule/ μ L $\geq 2\%$	Considerare l'utilizzo degli ICS ¹⁰⁻¹²
Alta infiammazione eosinofila	≥ 300 cellule/ μ L $\geq 4\%$	Rischio aumentato di AECOPD ³
		Raccomandato l'utilizzo di ICS ^{1,10,16}
		Rischio aumentato di AECOPD dopo la sospensione degli ICS ¹⁶
		Poteniale guida per l'utilizzo di corticosteroidi sistemici nella AECOPD ^{6,7}
		Poteniale marker per studi futuri riguardanti l'infiammazione eosinofila ^{13,14}

AECOPD = Riacutizzazione di BPCO; ICS = corticosteroidi inalatori.

Il mepolizumab ha diminuito il tasso di riacutizzazione in questa popolazione, ma non è riuscito a raggiungere la significatività statistica in entrambi gli studi. Analogamente, due studi controllati con placebo che indagavano sull'uso del benralizumab per la gestione della BPCO con infiammazione eosinofila (conta degli eosinofili ≥ 220 cellule/ μL) ad alto rischio di riacutizzazione, non hanno raggiunto la significatività statistica per gli obiettivi finali predefiniti.¹⁴ Tuttavia, entrambe le terapie monoclonali sono state associate a una riduzione del rischio di riacutizzazione tra gli individui con elevati livelli di eosinofili nel sangue.

Infiammazione non eosinofila e scelte terapeutiche

L'utilità della misurazione degli eosinofili in ambito clinico si estende anche alla gestione dei pazienti con BPCO stabile. Lo studio Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimized Bronchodilator Management (WISDOM) ha dimostrato che l'ICS può essere interrotto nella BPCO stabile senza un aumento significativo del tasso di riacutizzazione o dei sintomi, anche se con una perdita accelerata della funzionalità respiratoria proporzionale alla riduzione dell'ICS.¹⁵ Un'analisi post hoc dello studio non ha evidenziato una differenza nel rischio di riacutizzazione dopo l'interruzione dell'ICS nei partecipanti con bassa infiammazione eosinofila (< 150 cellule/ o $< 2\%$), nonostante l'aumento del rischio di riacutizzazione nel gruppo di infiammazione eosinofila (≥ 300 cellule/ μL o $\geq 4\%$).¹⁶ Questi dati supportano l'interruzione dell'ICS nella BPCO stabile con bassa infiammazione eosinofila.

Conclusioni e suggerimenti

La presenza di un'infiammazione eosinofila indica un fenotipo fisiopatologico distinto nella BPCO con un differente profilo di rischio e una differente risposta alla terapia. Una delle maggiori sfide per implementare la conta degli eosinofili nella pratica clinica quotidiana è l'incertezza su quale soglia abbia la maggiore utilità diagnostica. Un primo passo sarebbe quello di classificare i pazienti come gruppi a bassa (< 150 cellule/ μL), intermedia (≥ 150 cellule/ μL), o alta infiammazione eosinofila (≥ 300 cellule/ μL) come mostrato nella Tabella 1 sulla base di una sintesi dei dati precedentemente discussi. Questa capacità di categorizzare i pazienti con BPCO e di personalizzare la terapia può essere di aiuto nel processo decisionale clinico e rappresenta una valida interpretazione dei livelli degli eosinofili ematici. Questo schema di classificazione può anche servire da collegamento fra le basi biologiche nella BPCO e la

considerazione degli endotipi infiammatori eosinofili per la ricerca futura. La misurazione degli eosinofili, oltre al giudizio clinico e ad altri fattori incentrati sul paziente, è utile per sviluppare piani di trattamento individualizzati per i pazienti affetti da BPCO.

Bibliografia

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
2. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402-1404.
3. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-671.
4. Couillard S, Larivee P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest*. 2017;151(2):366-373.
5. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523-525.
6. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):48-55.
7. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):699-709.
8. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320(7245):1297-1303.
9. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374-1382.
10. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-442.
11. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):117-126.
12. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-1680.
13. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629.
14. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.
15. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285-1294.
16. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390-398.

CONTRO:

Gli eosinofili sono utili nella gestione della BPCO? No

Gerard J. Criner, MD
Philadelphia, PA

La BPCO è un disturbo eterogeneo e complesso caratterizzato da tosse, produzione di muco e dispnea con riacutizzazioni periodiche innescate da infezioni virali o batteriche, da inquinanti atmosferici o dai cambiamenti ambientali. Le riacutizzazioni sono l'aspetto più morboso, mortale e costoso nella cura dei pazienti con BPCO; il loro trattamento e la loro prevenzione sono uno dei principali obiettivi della terapia. Si raccomanda un approccio personalizzato per un trattamento basato sugli aspetti specifici della malattia di ogni singolo paziente. L'infiammazione delle vie aeree associata all'eosinofilia è stata dimostrata in un sottogruppo di pazienti con BPCO in stato stabile e durante una riacutizzazione.¹⁻⁶ Il livello di eosinofili nel sangue periferico (PBE) è stato recentemente proposto come biomcatore nei pazienti con BPCO, poiché segnala la presenza di un'infiammazione delle vie aeree associata all'eosinofilia che aumenta la propensione a riacutizzare, a rispondere alla terapia con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e come target per il trattamento con gli anticorpi monoclonali. I medici dovrebbero utilizzare queste informazioni per fornire assistenza ai pazienti che hanno attualmente in terapia? Inoltre, sulla base dei dati attualmente disponibili, l'evidenza è abbastanza forte da sostenere un ampio uso clinico del PBE per orientare la terapia nei pazienti con BPCO?

AFFILIAZIONI: Dal Department of Thoracic Medicine and Surgery, Lewis Katz School of Medicine at Temple University.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: L'autore ha riportato a *CHEST* quanto segue: G. J. C. riporta finanziamenti dal US National Institutes of Health e dal Dipartimento della Difesa; compensi di consulenza da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Holaira, Mereo, Third Pole, PneumRX, Pulmonx, Pearl, Amirall, CSA Medical, Broncus, AVISA, Lungpacer e GlaxoSmithKline; studi clinici a contratto con AstraZeneca, Avisa, Mereo, Boehringer Ingelheim, Broncus, GlaxoSmithKline, Lungpacer, Novartis, Pulmonx, PneumRx/BTG e Yungjin.

CORRISPONDENZA: Gerard J. Criner, MD, Department of Thoracic Medicine and Surgery, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, 745 Parkinson Pavilion, 3401 N Broad St, Philadelphia, PA 19140; e-mail: gerard.crinier@tuhs.temple.edu
Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.044>

Gran parte dei dati che costituiscono la base per l'associazione dei livelli di PBE con i tassi di riacutizzazione annuale, o con una risposta più favorevole alla terapia con ICS, proviene da analisi post hoc di studi controllati randomizzati condotti in pazienti soggetti a ripetute riacutizzazioni e precedentemente trattati con combinazioni di ICS e broncodilatatori con un livello di PBE designato una tantum al basale. Pascoe e coll.⁷ hanno condotto un'analisi post hoc dei dati di due studi clinici, randomizzati, in doppio cieco, della durata di 12 mesi, in cui il vilanterolo 25 µg al giorno è stato confrontato con 25 µg di vilanterolo più 50, 100 o 200 µg di fluticasone furoato in pazienti con BPCO da moderata a grave e una storia di una o più riacutizzazioni nell'anno precedente. I tassi di riacutizzazione sono stati confrontati secondo i livelli basali della conta degli eosinofili (< 2% e ≥ 2%). In tutte le dosi di ICS, il fluticasone furoato e il vilanterolo hanno ridotto le riacutizzazioni del 29% rispetto al solo vilanterolo nei pazienti con conta di eosinofili ≥ 2% e del 10% nei pazienti con conta di eosinofili < 2%. La riduzione delle riacutizzazioni con fluticasone furoato e vilanterolo è stata del 24% nei pazienti con conta eosinofila basale da ≥ 2 a < 4%, del 32% in quelli con conteggi da 4 a < 6% e del 42% nei soggetti con conteggi di eosinofili ≥ 6%, rispetto al solo vilanterolo. Siddiqui e coll.⁸ hanno riportato risultati simili con diverse molecole ICS/β₂-agonista a lunga durata d'azione (LABA) (beclometasone/formoterolo); i pazienti nel quartile più alto della conta degli eosinofili (> 281 cellule/mm³) hanno avuto i maggiori miglioramenti nel tasso di riacutizzazione quando un ICS è stato combinato con LABA rispetto alla sola terapia LABA. Pavord e coll.⁹ hanno combinato i dati di diversi studi che utilizzavano un'altra combinazione ICS/LABA (fluticasone e salmeterolo) e hanno riportato una diminuzione dei tassi di riacutizzazione rispetto al regime del solo LABA con un cutoff del 2% di eosinofili. Altri hanno riportato una maggiore riduzione delle riacutizzazioni utilizzando trattamenti inalatori a base di ICS in pazienti con livelli di eosinofili più elevati (≥ 300 cellule/mm³) come cutoff.¹⁰ Tutti questi dati che riportano un'associazione tra i livelli di PBE e le riacutizzazioni della BPCO o la risposta agli ICS provengono da pazienti arruolati in studi clinici che includevano una storia pregressa di riacutizzazioni frequenti o gravi.

I dati generati da popolazioni di studi clinici caratterizzati dall'anamnesi di precedenti riacutizzazioni hanno l'involontaria tendenza a selezionare pazienti che possono differire dalla popolazione generale di pazienti

con BPCO. Una storia di riacutizzazioni frequenti o gravi è il più importante fattore di previsione delle riacutizzazioni future; l'effetto indipendente del livello di PBE per prevedere una riacutizzazione è difficile da accertare dalla sola storia di riacutizzazione in molte di queste analisi post hoc. Le associazioni tra i livelli di PBE e i tassi di riacutizzazione annuali sono solitamente presentate come dati principali di gruppo; la variabilità individuale della relazione tra il livello di PBE e il tasso di riacutizzazione annuale è difficile da determinare. Inoltre, la popolazione di pazienti dello studio clinico non rappresenta adeguatamente la popolazione di pazienti della comunità che presenta comorbidità frequentemente riscontrate nei pazienti con BPCO (malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia, obesità, diabete mellito e ipertensione). Alcune condizioni come l'ictus, l'angina instabile e la microalbuminuria nel diabete possono alterare i livelli di PBE e complicare l'interpretazione del livello di PBE in pazienti con BPCO e malattia coronarica o diabete.¹¹⁻¹³ Per queste ragioni, l'estrapolazione dei risultati delle analisi post hoc di gruppo dei dati medi dell'associazione dei livelli di PBE condotte in studi clinici su popolazioni di pazienti con BPCO a un singolo paziente con BPCO in cerca di cure cliniche nello studio di un medico di base, non è sempre semplice.¹⁴

Gli studi condotti in coorti osservazionali non riescono a dimostrare alcuna relazione coerente con i livelli di PBE e i risultati clinici o la risposta al trattamento. I livelli di PBE > 2% sono stati associati a un minor numero di comorbidità in uno studio condotto in una popolazione generale degli Stati Uniti.¹⁵ In una coorte di pazienti giapponesi con BPCO, il 19% aveva un numero di eosinofili nel sangue superiore a 300 cellule/mm³ e la presenza di eosinofilia non indicava un aumento del rischio di riacutizzazione, ma era associata a un minor rischio di morte.¹⁶ In un'altra coorte osservazionale, non è stata riscontrata alcuna differenza nei tassi di riacutizzazione, anamnesi di asma o sopravvivenza a tre anni in coloro che avevano una soglia superiore o inferiore a quella di PBE del 2, 3 o 4%.¹⁷ In un gruppo ben caratterizzato di ex fumatori e di fumatori attuali con BPCO dallo studio SPIROMICS, gli eosinofili dell'espettorato hanno identificato pazienti con malattie più gravi, riacutizzazioni più frequenti e un aumento dell'enfisema mediante una TC del torace; il PBE da solo non era un biomarcatore affidabile per la gravità o le riacutizzazioni della BPCO.¹⁸ In una coorte coreana, Shin e coll.¹⁹ hanno riscontrato che i pazienti con PBE più elevata avevano tassi di sopravvivenza più elevati,

miglioramento dei sintomi respiratori e migliore qualità di vita. Casanova e coll.²⁰ hanno effettuato tre misurazioni di PBE in 2 anni in 424 pazienti con BPCO, 67 fumatori senza BPCO della coorte CHAIN e 308 pazienti con BPCO della coorte BODE senza trovare differenze nei livelli di PBE tra i pazienti con BPCO e i soggetti di controllo. Oltre il 40% dei pazienti con BPCO ha avuto variazioni significative nei livelli di PBE quando è stata utilizzata una soglia di 300 cellule/mm³ e il livello di PBE non ha conferito un aumento del rischio di riacutizzazione. Inoltre, in quelli con livelli di PBE > 300 cellule/mm³, il rischio di morte era più basso.

Un'altra preoccupazione è come e quando venga determinato il livello di PBE e in quali condizioni. Alcuni autori hanno analizzato i livelli di PBE in base alla % di eosinofili nel sangue periferico alle soglie del 2, 3 o 4%, mentre altri hanno utilizzato numeri assoluti di eosinofili di 150, 220 e > 300 cellule/mm³. È stato dimostrato che un livello di PBE più elevato è correlato a una maggiore risposta alla terapia basata sugli ICS; tuttavia, la riproducibilità dei livelli di PBE nel range più alto (> 300 cellule/mm³) è più variabile. È stato riportato che i livelli di PBE hanno una scarsa riproducibilità nei pazienti con BPCO.^{21,22} Un livello specifico di PBE che indichi una risposta terapeutica non è stato ancora delineato in modo coerente. Anche le condizioni di misurazione del livello di PBE sono incerte: la maggior parte degli studi clinici ha misurato il livello di PBE in una sola volta, al basale e pochi studi lo hanno misurato ripetutamente, o hanno mostrato una risposta del livello di PBE alla terapia. Con le terapie ICS per via inalatoria, il livello di PBE non cambia. Con la terapia monoclonale anti-eosinofila, è stata dimostrata una diminuzione dei livelli di PBE, ma non è stato dimostrato che una diminuzione del livello di PBE sia correlata a risultati clinici.^{23,24}

Quando misurare i livelli di PBE e quanto spesso non è chiaro. Gli eosinofili hanno una emivita relativamente breve nel sangue e mostrano una variazione diurna. Il cibo, il fumo corrente, l'esercizio fisico, l'etnia e i farmaci (come gli steroidi sistemici) possono influenzare i livelli ematici degli eosinofili; non ci sono raccomandazioni per guidare i medici su come interpretare il livello di PBE alla luce delle suddette condizioni.^{14,25} Inoltre, se un paziente scende al di sotto della soglia di PBE suggerita per indicare una risposta alla terapia, cosa dovrebbero fare i medici, ripetere il livello fino a quando non aumenta al di sopra della soglia?

Al massimo, sulla base di un'analisi post hoc dei dati degli studi clinici in pazienti con una storia di riacutiz-

zazioni frequenti o gravi, l'innalzamento dei livelli di PBE indica una risposta più favorevole alla terapia basata sugli ICS e alla terapia biologica antieosinofila. Tuttavia, prima che i livelli di PBE possano essere approvati per dirigere una terapia clinica ad ampio spettro, molte incertezze devono essere risolte. Tra queste vi sono le seguenti: (1) L'eosinofilo è causalmente correlato alla patogenesi del rischio di riacutizzazione di un paziente o è solo un epimarcatore di altri processi biologici che predispongono i pazienti a un aumento del rischio di riacutizzazione? (2) C'è un danno nella soppressione del livello di PBE rispetto al range normale? (3) Quali sono gli aspetti pratici della misurazione e dell'interpretazione del livello di PBE nella pratica clinica? (4) Qual è l'impatto di comorbidità, sesso, etnia, esercizio fisico, variazione diurna e alimentazione sulla variabilità dei livelli di PBE? e (5) Qual è il valore indipendente di un livello di PBE per dirigere il trattamento medico per prevenire le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO? Un biomarcatore sarebbe necessario nella gestione delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO, specialmente uno che sia prontamente disponibile e facile da misurare; si spera che ulteriori dati riguardanti la capacità del livello di PBE di riempire questo vuoto siano in arrivo in futuri studi randomizzati controllati.

Bibliografia

- Balbi B, Auffero A, Pesci A, et al. Lower respiratory tract inflammation in chronic bronchitis. Evaluation by bronchoalveolar lavage and changes associated with treatment with Immucyral, a biological response modifier. *Chest*. 1994;106(3):819-826.
- Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):449-453.
- Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1773-1777.
- Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, Timens W, MacNee W. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(2):217-229.
- Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e57678.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1646-1652.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-442.
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523-525.
- Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):118-125.
- Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285-1294.
- Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, et al. Eosinophil count is positively correlated with albumin excretion rate in men with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1761-1765.
- Kitano T, Nezu T, Shiromoto T, et al. Association between absolute eosinophil count and complex aortic arch plaque in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(4):1074-1076.
- Jiang P, Wang DZ, Ren YL, Cai JP, Chen BX. Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2015;26(2):101-106.
- Gibson PG. Variability of blood eosinophils as a biomarker in asthma and COPD. *Respirology*. 2018;23(1):12-13.
- DiSantostefano RL, Hinds D, Le HV, Barnes NC. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respir Med*. 2016;112:88-96.
- Suzuki M, Makita H, Konno S, et al. Asthma-like features and clinical course of COPD: an analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1358-1365.
- Zysman M, Deslee G, Caillaud D, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1819-1824.
- Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956-967.
- Shin SH, Park HY, Kang D, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2018;19(1):134.
- Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50(5).
- Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-1700.
- Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402-1404.
- Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629.
- Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.
- Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):745-756.

Replica dei Dottori Wade e Wells

R. Chad Wade, MD
J. Michael Wells, MD, MSPH
Birmingham, AL

Leggendo i commenti del Dottor Criner¹ sul perché gli eosinofili non siano utili per la gestione della BPCO, è chiaro che condividiamo pensieri comuni sull'utilità clinica dei livelli di eosinofili. Forse la cosa più importante è che egli sottolinea l'ambiguità riguardo al ruolo effettivo degli eosinofili nello sviluppo e nella progressione della malattia. L'utilità dei livelli di eosinofili nel sangue come biomarcatore non dipende necessariamente dalla sua patogenicità e può effettivamente servire come epimarcatore della malattia. Diversi biomarcatori importanti, tra cui la proteina C-reattiva, il peptide natriuretico cerebrale e la procalcitonina sono ampiamente utilizzati per guidare il processo decisionale clinico, pur non essendo direttamente coinvolti nella fisiopatologia della condizione di base in maniera rilevante. Egli sottolinea anche la mancanza di criteri su come utilizzare i livelli di eosinofili nel sangue periferico per guidare la gestione della BPCO, un punto su cui siamo d'accordo. Pertanto, abbiamo proposto uno schema di classificazione per l'infiammazione eosinofila basato sulla letteratura esistente perché possa servire da riferimento ai medici che stanno contemplando un approccio medico di precisione al processo decisionale clinico basato sui livelli di eosinofili.

L'avvertimento del Dottor Criner sull'uso di dati da studi clinici post hoc per la diagnosi clinica è ben fondato. Tuttavia, alla luce dei recenti studi clinici prospettici, tra cui l'Informing the Pathway of COPD Treatment (IMPACT) e lo studio Eosinophil Guided Corticosteroid Therapy in Patients Admitted to Hospital with COPD Exacerbation (CORTICO-COP), riteniamo che le analisi post hoc siano coerenti con i risultati degli studi più rigorosi dal punto di vista scientifico.^{2,3} Questi risultati,

AFFILIAZIONI: Dalla Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine (Drs Wade e Wells), Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham; Lung Health Center (Drs Wade e Wells) e Acute Care Service (Dr Wells), Birmingham VA Medical Center.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: J. M. W. ha ricevuto finanziamenti dal National Institutes of Health, Mereo BioPharma, Bayer AG, AstraZeneca e GlaxoSmithKline; ha ricevuto compensi come consulente da Mereo BioPharma, AstraZeneca, GlaxoSmithKline e Boehringer Ingelheim per contenuti estranei al presente lavoro. Nessuna dichiarazione (R. C. W.).

CORRISPONDENZA: J. Michael Wells, MD, MSPH, 1900 University Blvd, THT 422, Birmingham, AL 35294; e-mail: jmwells@uabmc.edu
Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.043>

considerati nel loro insieme, stabiliscono una premessa per l'utilizzo degli eosinofili come guida per i medici che volessero personalizzare la terapia dei pazienti. Il Dottor Criner solleva la questione del potenziale impatto della soppressione dei livelli degli eosinofili sull'esito della patologia, basandosi sui risultati osservazionali che suggeriscono che livelli elevati di eosinofili possono probabilmente condurre a esiti migliori. Negli studi mirati sull'IL-5, i livelli degli eosinofili sono stati sostanzialmente ridotti per via iatrogena senza cambiamenti apprezzabili nei sintomi, qualità di vita o sopravvivenza.^{4,5} Infine, pensiamo di essere ancora alla punta dell'iceberg per comprendere le implicazioni biologiche ed epidemiologiche dell'infiammazione eosinofila nella BPCO e concordiamo con il Dottor Criner sulla necessità di ulteriori ricerche. Dobbiamo acquisire ulteriori approfondimenti sul contributo dato dal sesso, dall'esposizione etnica, dai fenotipi e dalle comorbidità sull'infiammazione eosinofila; dobbiamo essere attenti ad altri processi biologici (come l'infiammazione neutrofila) che possono avere un ruolo nella patogenesi o nella progressione della malattia e, soprattutto, abbiamo bisogno di studi clinici attentamente progettati che utilizzino i livelli di eosinofilia per guidare le decisioni future. Nel frattempo, i medici possono integrare i livelli periferici degli eosinofili con altre informazioni rilevanti, tra cui la storia di riacutizzazione e le comorbidità, se si considera, come minimo, la limitazione dell'esposizione ai corticosteroidi per via inalatoria e sistemica.

Bibliografia

1. Criner GJ. Counterpoint: Are eosinophils useful for the management of COPD? *No. Chest.* 2020;157(5):1075-1078.
2. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-1680.
3. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):699-709.
4. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med.* 2019.
5. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-1629.

Replica del Dottor Criner

Gerard J. Criner, MD
Philadelphia, PA

In generale, cosa rappresenta la conta degli eosinofili nel sangue periferico (PBE) nei pazienti con BPCO? Riflette la presenza di un'infiammazione eosinofila

delle vie aeree, come è stata segnalata nei pazienti con asma, o rappresenta indirettamente altri cambiamenti nei polmoni o nelle vie aeree riscontrati nei pazienti con BPCO?¹ Un'associazione tra la conta degli eosinofili ematici e della sottomucosa, tra la conta degli eosinofili ematici e dell'espettorato è stata segnalata nei pazienti con BPCO.² I livelli di PBE sono stati riportati anche come indirettamente correlati alla % di neutrofili nel sangue e alla presenza di enfisema. La domanda che ci si pone è: in un singolo paziente con BPCO, un livello elevato di PBE indica la presenza di un'inflammation eosinofila delle vie aeree o l'assenza di un'inflammation neutrofila con minor evidenza di enfisema? Nello studio Eclipse, i pazienti con livelli di PBE persistentemente < 2% hanno avuto un aumento della progressione dell'enfisema.³ Anche il microbioma respiratorio può influenzare i livelli di PBE, ed è stata riportata una relazione indiretta tra le infezioni batteriche e PBE o altre affezioni batteriche.^{2,4} Il PBE può non rappresentare l'attività dell'eosinofilo polmonare residente, che può avere più funzioni regolatorie rispetto agli eosinofili infiammatori reclutati in topi con antigene e negli studi sugli eosinofili parenchimali residenti nel polmone provenienti da pazienti senza asma rispetto all'espettorato dei pazienti con asma.⁵

Sebbene il livello di PBE come continuum sia utile per dimostrare un potenziale effetto terapeutico della terapia inalatoria corticosteroidica per diminuire il rischio di riacutizzazioni future, al momento non può essere individuata una soglia esatta. Ciò che è ancora più importante è la difficoltà per i medici di applicare il concetto di un continuum di relazione tra i livelli di PBE e il rischio di riacutizzazione e l'effetto della terapia corticosteroidica per via inalatoria a ogni singolo paziente che si presenta in ambulatorio. Un possibile percorso per individualizzare l'uso del PBE nella cura dei pazienti con BPCO a rischio di riacutizzazione è

AFFILIAZIONI: Dal Department of Thoracic Medicine and Surgery, Lewis Katz School of Medicine at Temple University.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: L'autore ha riportato a *CHEST* quanto segue: G. J. C. riporta finanziamenti dal US National Institutes of Health e dal Dipartimento della Difesa; compensi di consulenza da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Holaira, Mereo, Third Pole, PneumRX, Pulmonx, Pearl, Amiral, CSA Medical, Broncus, AVISA, Lungpacer e GlaxoSmithKline; studi clinici a contratto con AstraZeneca, Avisa, Mereo, Boehringer Ingelheim, Broncus, GlaxoSmithKline, Lungpacer, Novartis, Pulmonx, PneumRx/BTG e Yungjin.

CORRISPONDENZA: Gerard J. Criner, MD, Department of Thoracic Medicine and Surgery, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, 745 Parkinson Pavilion, 3401 N Broad St, Philadelphia, PA 19140; e-mail: gerard.crinier@tuhs.temple.edu
Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.014>

stato recentemente riportato da analisi post hoc degli studi di GALATHEA e TERRANOVA.⁶ Sebbene il benralizumab sia stato efficace nel ridurre significativamente e rapidamente i livelli di PBE in entrambi gli studi GALATHEA e TERRANOVA, il benralizumab non è riuscito a ridurre significativamente i tassi di riacutizzazione o a migliorare il FEV₁ prima della broncodilatazione rispetto al placebo, indipendentemente dalla conta degli eosinofili ematici basali in due studi clinici di fase 3.⁷ Tuttavia, nelle analisi post hoc, quando livelli elevati di PBE sono stati combinati con le caratteristiche cliniche, è stata identificata una sottopopolazione di pazienti con BPCO che hanno sperimentato riduzioni clinicamente significative delle riacutizzazioni con il trattamento con benralizumab.⁶ Queste caratteristiche cliniche includevano una storia di utilizzo in precedenza di tripla terapia inalatoria, di riacutizzazioni più frequenti (più di tre riacutizzazioni moderate nell'ultimo anno), una funzionalità respiratoria basale più scarsa (< 40% del predetto), o un miglioramento della funzionalità respiratoria basale maggiore con broncodilatatori a breve durata d'azione (miglioramento > 15%), tutte informazioni facilmente accessibili al medico e, soprattutto, specifiche per ogni singolo paziente visitato.

Degno di nota è che una storia di frequenti riacutizzazioni si è rivelata il fattore più importante per identificare i pazienti che hanno risposto al trattamento con benralizumab. Penso che questi dati forniscano un percorso plausibile e immediato nell'uso clinico del livello di PBE per il trattamento di pazienti con BPCO a rischio di riacutizzazione, combinando il livello di PBE con specifici parametri individuali che sono sia clinicamente significativi sia prontamente disponibili.

Bibliografia

1. Wade RC, Wells JM. Point: Are eosinophils useful for the management of COPD? Yes. *Chest*. 2020;157(5):1073-1075.
2. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res*. 2017;18(1):88.
3. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-1700.
4. Millares L, Pascual S, Montón C, et al. Relationship between the respiratory microbiome and the severity of airflow limitation, history of exacerbations and circulating eosinophils in COPD patients. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):112.
5. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3279-3295.
6. Criner GJ, Celli BR, Singh D, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med*. 2019.
7. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.

Caratterizzazione globale dell'asma grave

Dati dall'International Severe Asthma Registry

Eileen Wang, MD, MPH; Michael E. Wechsler, MD; Trung N. Tran, MD, PhD; Liam G. Heaney, MD; Rupert C. Jones, MD; Andrew N. Menzies-Gow, MD; John Busby, PhD; David J. Jackson, MD, PhD; Paul E. Pfeffer, MD, PhD; Chin Kook Rhee, MD, PhD; You Sook Cho, MD, PhD; G. Walter Canonica, MD; Enrico Heffler, MD, PhD; Peter G. Gibson, D Med; Mark Hew, PhD; Matthew Peters, MD, PhD; Erin S. Harvey, PhD; Marianna Alacqua, MD, PhD; James Zangrilli, MD; Lakmini Bulathsinhala, MPH; Victoria A. Carter, BSc; Isha Chaudhry, MSc; Neva Eleangovan, BSc; Naeimeh Hosseini, MD; Ruth B. Murray, PhD; David B. Price, MD

PREMESSA: Le caratteristiche cliniche della popolazione internazionale affetta da asma grave non sono note. I confronti tra Paesi sono ostacolati dalla variabilità dei dati raccolti all'interno dei registri regionali e nazionali dell'asma grave. Abbiamo voluto descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti trattati per l'asma grave negli Stati Uniti, in Europa e nella regione Asia-Pacifico.

METODI: L'International Severe Asthma Registry ha raccolto in modo retrospettivo e prospettico i dati relativi a pazienti con asma grave (età maggiore o uguale a 18 anni), allo step 5 della Global Initiative for Asthma (GINA) o con asma grave che rimaneva non controllato allo step 4 GINA. I dati demografici e clinici basali sono stati raccolti da dicembre 2014 a dicembre 2017 negli Stati Uniti, Regno Unito, Corea del Sud, Italia e mediante il registro web per l'asma grave (che coinvolge Australia, Singapore e Nuova Zelanda).

RISULTATI: Sono stati inclusi 4.990 pazienti. L'età media (DS) era 55,0 (15,9) anni e l'età media di insorgenza dell'asma era 30,7 (17,7) anni. I pazienti erano prevalentemente di sesso femminile (59,3%), non avevano mai fumato (60,5%) ed erano in sovrappeso o obesi (70,4%); il 34,9% si trovava allo step 5 GINA e il 57,2% era caratterizzato da uno scarso controllo della patologia asmatica. Il 51,1% dei pazienti assumeva corticosteroidi orali e il 25,4% farmaci biologici (72,6% per i pazienti allo step 5 GINA). Il tasso medio annuo di riacutizzazione (DS) era 1,7 (2,7). Sono state osservate alcune differenze tra le diverse nazioni per quanto riguarda caratteristiche cliniche, farmaci prescritti e biomarcatori.

CONCLUSIONI: Utilizzando dati e definizioni comuni, il presente studio descrive le caratteristiche dell'asma grave in un'ampia coorte di pazienti inclusi in più registri dell'asma grave e identifica le differenze tra i Paesi. Ulteriori studi sono necessari per definire se le suddette differenze siano correlate a fattori epidemiologici, fattori ambientali, fenotipi, sistemi di gestione dell'asma, accesso al trattamento e/o fattori culturali.

CHEST Edizione Italiana 2020; 2:18-32

PAROLE CHIAVE: biologici; comorbilità; eosinofili; FENO; IgE

ABBREVIAZIONI: ACO = overlap asma-BPCO; AR = rinite allergica; BEC = eosinofili ematici; CRS = rinosinusite cronica; FENO = frazione esalata dell'ossido nitrico; GINA = Global Initiative for Asthma; HCRU = impiego delle risorse sanitarie; ISAR = International Severe Asthma Registry; LAMA = antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione; LTRA = antagonisti dei recettori dei leucotrieni; NP = polipi nasali; OCS = corticosteroidi orali; ppb = parti per miliardo; SAWD = Severe Asthma Web-based Database; Th2 = cellule T helper 2.

AFFILIAZIONI: Dalla Division of Allergy & Clinical Immunology (Dr Wang), Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO e Division of Allergy & Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of Colorado Hospital, Aurora, CO; NJH Cohen Family Asthma Institute (Dr Wechsler), Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO; AstraZeneca (Drs Tran e Zangrilli), Gaithersburg, MD; UK Severe Asthma Network and National Registry (Drs Heaney e Busby), Queen's University Belfast,

L'asma grave è definito come "asma che richiede un trattamento con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) più un secondo farmaco (e/o corticosteroidi sistemici) per impedire che diventi 'non controllato' o che rimanga non controllato "nonostante la suddetta terapia".¹ Altre definizioni includono la mancanza di controllo della sintomatologia nonostante una terapia massimale ottimizzata e il trattamento dei fattori contribuenti.² Si ritiene che l'asma grave colpisca circa il 5-10% della popolazione globale,¹ sebbene sia stata riportata una prevalenza molto variabile (1,8-38%).³ L'asma grave è associato a significative morbidità⁴ e mortalità,⁵⁻⁷ nonché a rilevanti costi di trattamento,⁸ psicologici⁹ e socioeconomici,¹⁰ con la maggior parte della spesa attribuibile agli effetti collaterali del consumo di corticosteroidi assunti per via orale (OCS).^{11,12} I costi sanitari per

Belfast, Irlanda del Nord; Faculty of Medicine and Dentistry (Dr Jones), University of Plymouth, Plymouth, Regno Unito; UK Severe Asthma Network and National Registry (Dr Menzies-Gow), Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Londra, Regno Unito; UK Severe Asthma Network and National Registry (Dr Jackson), Guy's and St Thomas' NHS Trust and Division of Asthma, Allergy & Lung Biology, King's College, Londra, Regno Unito; UK Severe Asthma Network (Dr Pfeffer), Barts Health NHS Trust and Queen Mary University, Londra, Regno Unito; Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine (Dr Rhee), Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Corea del Sud; Department of Internal Medicine (Dr Cho), Division of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Corea del Sud; Personalized Medicine Asthma & Allergy Clinic (Drs Canonica e Heffler), Humanitas University & Research Hospital, Milano, Italia e SANI-Severe Asthma Network Italy, Italia; Australian Severe Asthma Network (Drs Gibson e Harvey), Priority Research Centre for Healthy Lungs, University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia; Hunter Medical Research Institute (Drs Gibson e Harvey), Department of Respiratory and Sleep Medicine, John Hunter Hospital, New Lambton Heights, NSW, Australia; Allergy, Asthma & Clinical Immunology Service (Dr Hew), Alfred Health, Melbourne, VIC, Australia; Public Health and Preventive Medicine (Dr Hew), Monash University, Melbourne, VIC, Australia; Department of Thoracic Medicine (Dr Peters), Concord Hospital, Sydney, NSW, Australia; AstraZeneca plc (Dr Alacqua), Cambridge, United Kingdom; Optimum Patient Care Global Ltd (Drs Bulathsinhala, Hosseini, Murray e Price; Mss Carter, Chaudhry e Eleangovan), Cambridge, Inghilterra; Observational and Pragmatic Research Institute (Dr Price), Singapore, Repubblica di Singapore e Centre of Academic Primary Care (Dr Price), Division of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, Regno Unito.

SUPPORTO FINANZIARIO: L'International Severe Asthma Registry è coordinato da Optimum Patient Care (OPC) Global Ltd e co-finanziato da AstraZeneca e OPC Global Limited.

CORRISPONDENZA: David B. Price, MD, Academic Primary Care, Division of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Polwarth Bldg, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, Scozia; e-mail: dprice@opri.sg

Copyright © 2020 The Authors. Pubblicato da Elsevier Inc su licenza dell'American College of Chest Physicians. Questo è un open access article su licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.053>

CHEST 2020; 157(4):790-804

ogni paziente affetto da asma grave possono essere dieci volte superiori rispetto a quelli dovuti a ciascun soggetto con asma lieve, rappresentando oltre il 60% della spesa sanitaria dovuta all'asma.¹³ Molti pazienti non sono in grado di mantenere un impiego lavorativo a tempo pieno,¹⁴ con la necessità di doversi spesso assentare dal lavoro a causa della patologia.¹⁵

L'Organizzazione Mondiale della Sanità sottolinea il peso dell'asma a livello globale su sintomatologia e spesa economica, e invita a "una migliore sorveglianza finalizzata a delineare l'entità delle patologie respiratorie croniche, ad analizzarne le cause determinanti, e a monitorarne gli sviluppi futuri".¹⁶ Il Global Asthma Report evidenzia la necessità di effettuare un monitoraggio costante della patologia asmatica, invitando i Paesi a effettuare una stretta sorveglianza, con indagini regolari sull'andamento della patologia.¹⁷

Esistono già registri regionali e nazionali dell'asma grave, che raccolgono dati preziosi, specifici per ogni Paese.¹⁸⁻²⁵ Tuttavia, in genere includono piccoli numeri di pazienti, soffermandosi su specifiche sottopopolazioni di soggetti affetti da asma grave. La combinazione dei dati è ritardata dalla pubblicazione dei singoli registri ed è ostacolata dall'utilizzo di definizioni differenti e dalla raccolta di variabili diverse. L'International Severe Asthma Registry (ISAR; <http://isaregistries.org/>), il primo registro mondiale sull'asma grave negli adulti, supera alcune di queste limitazioni^{26,27} e risponde alle call to action emanate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal Global Asthma Report.^{16,17} In collaborazione con i registri nazionali e regionali, l'ISAR raccoglie dati anonimi, longitudinali, real-life, standardizzati e di alta qualità, provenienti da Paesi di tutto il mondo, per scopi di ricerca eticamente approvati.²⁷ L'ISAR contiene dati relativi a un'ampia gamma di pazienti con asma grave e ha sufficiente validità per rispondere a importanti quesiti clinici. Lo scopo del presente lavoro di ricerca è quello di descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con asma grave trattati in centri di secondo e terzo livello negli Stati Uniti, in Europa e nella regione Asia-Pacifico, analizzando le differenze tra i diversi Paesi.

Materiali e Metodi

Pazienti

Poiché si tratta di un registro storico, i pazienti non sono stati reclutati, ma inclusi nell'ISAR da altri registri già esistenti o di nuova creazione. L'ISAR funge essenzialmente da custode dei dati. I Paesi partecipanti mantengono la proprietà dei dati, ma hanno accettato di fornire l'accesso e condividere i dati anonimi con l'ISAR per approvati scopi di ri-

cerca. I dati dei pazienti vengono periodicamente trasferiti al database ISAR. I dettagli su estrazione dei dati dai registri nazionali e trasferimento all'ISAR sono forniti nel supplemento online (e-Appendice 1). Per ogni registro è stato identificato un capofila nazionale, responsabile della supervisione della raccolta dei dati, compresa l'inclusione dei dati da qualsiasi sito satellitare, prima che i dati siano trasferiti all'ISAR. Tale approccio, infatti, consente la creazione di un registro centrale con sedi locali per i dati combinati di un Paese, utilizzabile per implementare la ricerca locale e internazionale. I dettagli completi su criteri diagnostici per l'asma e definizione di asma grave per ciascuno dei registri sono forniti nel supplemento online (e-Tabelle 1, 2). I pazienti inclusi nel registro ISAR avevano età maggiore o uguale a 18 anni, erano allo step 5 di trattamento suggerito dalle linee guida Global Initiative for Asthma (GINA) o erano affetti da asma non adeguatamente controllato allo step 4 GINA (al momento dell'inclusione),^{1,28} e hanno fornito il consenso per la registrazione dei propri dati (tranne che negli Stati Uniti, dove il consenso non era richiesto perché i dati erano de-identificati). I fumatori e i pazienti con sovrapposizione asma-BPCO (ACO) non sono stati esclusi. ISAR sta attualmente sviluppando un protocollo per identificare i pazienti con ACO all'interno della sua coorte di soggetti affetti da asma grave. I suddetti criteri di inclusione sono stati scelti per rappresentare i pazienti con asma grave in un contesto real-world, con lo scopo di inserire il maggior numero di soggetti con asma non controllato, da moderato a grave.

Raccolta dei dati

I dati demografici e clinici basali, aggregati per analisi pre-specificate, sono stati trasferiti all'ISAR da centri per l'asma grave di secondo e terzo livello di Regno Unito, Italia, Corea del Sud e Australia. Gli Stati Uniti hanno fornito i dati per singolo paziente. I pazienti nel registro degli Stati Uniti sono stati de-identificati soddisfacendo i criteri di idoneità ISAR, sulla base dell'appartenenza agli step terapeutici GINA 4 o 5 ed il punteggio dell'Asthma Control Test e/o FEV₁ pre-broncodilatatore < 80% del teorico per accertare lo stato di controllo dell'asma dalle cartelle cliniche elettroniche retrospettive. Da dicembre 2014 al 30 dicembre 2017, i dati sono stati raccolti dai seguenti registri: National Jewish Health Electronic Medical Record Severe Asthma Cohort (Stati Uniti, da tutte le regioni [prevalentemente Colorado e Wyoming] e una piccola percentuale da altri Stati); UK Severe Asthma Network e National Registry (quattro centri)¹⁹; Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology registry (15 centri)²⁵; Severe Asthma Network Italy (61 centri)²⁴ e Australasian Severe Asthma Network's registry (ovvero, Severe Asthma Web-based Database [SAWD], include i dati dei pazienti provenienti da Australia, Singapore e Nuova Zelanda: 23 centri).²⁰

L'ISAR acquisisce 95 variabili fondamentali, concordate tramite il consenso Delphi.²⁷ Quelle presentate in questo articolo sono riassunte in e-Tabelle 3 e 4. Il tasso di riacutizzazioni è stato definito come il numero di riacutizzazioni richiedenti il trattamento con corticosteroidi sistemici negli ultimi 12 mesi. Negli Stati Uniti è stata utilizzata la durata del trattamento con OCS come target per definire l'esacerbazione

(supponendo che un ciclo di OCS duri almeno 7 giorni), in linea con le raccomandazioni GINA 2018, le ricerche precedentemente pubblicate e sulla base della discussione con il site investigator.^{28,29} Un'analisi retrospettiva delle prescrizioni del National Jewish Health ha mostrato che la maggior parte delle prescrizioni di prednisolone, per uso a breve termine, erano di almeno 7 giorni. Il numero di ricoveri ospedalieri e in Medicina d'Urgenza è stato valutato negli ultimi 12 mesi. Il numero di volte in cui è stata utilizzata la ventilazione invasiva era il numero di episodi prima dell'estrazione dei dati. Le comorbidità sono state diagnosticate in modo affidabile, sulla base di diagnosi formale o dedotte dai dati prescrittivi. Per gli Stati Uniti, i dati relativi alle comorbidità sono stati acquisiti utilizzando i codici della classificazione internazionale delle malattie, decima revisione. I dati prescrittivi sono stati utilizzati come supplemento per identificare la presenza di rinite allergica (AR) ed eczema, dal momento che la diagnosi di queste comorbidità era sottostimata nei dati delle cartelle cliniche elettroniche. Questo risultato è stato confermato dal responsabile del sito (E. W.) e da altri medici professionisti. Oltre a monitorare l'uso regolare di OCS (definito come almeno 90 giorni di utilizzo di OCS in un anno), per valutare il rischio di effetti avversi di corticosteroidi sistemici, l'uso intermittente di OCS è stato definito come l'uso ripetuto di OCS e/o almeno 2 riacutizzazioni nel periodo di un anno.³⁰ La sintomatologia asmatica è stata classificata come controllata, parzialmente controllata o non controllata secondo i criteri GINA,²⁸ sulla base delle domande dell'Asthma Control Test³¹ o dell'Asthma Control Questionnaire.³²

Principi etici e governance

Il presente studio è stato disegnato, implementato e riportato in conformità con i centri della rete europea per la farmaco-epidemiologia e la farmacovigilanza (European Medicines Agency 2014; EUPAS25489; <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=27888>), nonché eseguito in conformità a tutte le leggi e normative locali e internazionali applicabili. La governance è stata rappresentata dal comitato per i protocolli etici sui dati anonimi e per la trasparenza (protocollo 2249). Tutti i registri che partecipano all'ISAR hanno ricevuto l'approvazione dei comitati etici dei rispettivi Paesi e hanno ottenuto un accordo normativo per fornire dati de-identificati a ISAR, in conformità con le leggi e la legislazione sul trasferimento dei dati internazionali, specifiche per Paese e rispettivi comitati etici. Tutti i dati per singolo paziente estratti e trasferiti dagli Stati Uniti sono stati de-identificati e inseriti nel database di ricerca come numeri di identificazione anonima dei pazienti.

Analisi statistica

I dati sono stati valutati utilizzando la versione 14 di Stata (StataCorp) o la versione SAS 9.4 o 9.5 (SAS Institute) secondo un piano di analisi dei dati predefinito per ridurre al minimo i bias. Le statistiche descrittive sono state riportate come variabili categoriche per le popolazioni di pazienti complessive e specifiche per Paese. Per la popolazione generale, l'impiego di risorse sanitarie (HCRU), i livelli di IgE, gli eosinofili ematici (BEC) e le comorbidità sono state stratificate in base allo stato di asma grave e al sesso.

Risultati

Caratteristiche demografiche

Lo studio ha incluso 4.990 pazienti, provenienti dagli Stati Uniti (n = 3.286) con dati individuali e da Regno Unito (n = 696), Corea del Sud (n = 439), Italia (n = 310) e Registro SAWD (n = 259) con dati aggregati. L'età media (DS) era di 55 (15,9) anni e l'età media (DS) all'esordio dell'asma era di 30,7 (17,7) anni. I pazienti erano prevalentemente donne (59,3%), avevano un'età compresa tra 55 e 79 anni (52,1%), erano di etnia caucasica (72,6%), non avevano mai fumato (60,5%) ed erano in sovrappeso

o obesi (70,4%); il 34,9% si trovava allo Step 5 GINA e il 57,2% aveva una sintomatologia scarsamente controllata. Il 51,1% dei pazienti assumeva dosi di OCS intermittenti o regolari e il 25,4% era in terapia con farmaci biologici (72,6% per i pazienti allo step 5 GINA). Il tasso medio di riacutizzazione (DS) era di 1,7 (2,7) all'anno (Tabella 1). La Corea del Sud aveva i pazienti più anziani, la più bassa prevalenza di pazienti in sovrappeso o obesi e la più alta prevalenza di attualmente fumatori (12,1%). Circa un terzo delle persone del registro SAWD (30,0%), della Corea del Sud (33,9%) e degli Stati Uniti (36,8%) era ex fumatore (e-Tabella 5).

TABELLA 1] Caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi nel database ISAR

Caratteristiche	Dati
Sesso, N. (%) (n = 4.986)	
Femminile	2.957 (59,3)
Maschile	2.029 (40,7)
Età, aa (n = 4.967)	
Media (SD)	55,0 (15,9)
18-34, N. (%)	658 (13,2)
35-54, N. (%)	1.510 (30,4)
55-79, N. (%)	2.588 (52,1)
≥ 80, N. (%)	211 (4,2)
Etnia, N. (%) (n = 4.912)	
Caucasica	3.568 (72,6)
Asiatica	589 (12,0)
Africana	263 (5,4)
Mista	31 (0,6)
Altro	130 (2,6)
Non conosciuta	331 (6,7)
BMI, N. (%) , kg/m² (n = 4.901)	
Sottopeso (< 18,5)	105 (2,1)
Normale (≥ 18,5 a < 25)	1.345 (27,4)
Sovrappeso (≥ 25 a < 30)	1.531 (31,2)
Obeso (≥ 30)	1.920 (39,2)
Abitudine tabagica, N. (%) (n = 4.947)	
Attualmente fumatore	294 (5,9)
Ex fumatore	1.656 (33,5)
Mai fumatore	2.997 (60,6)

Il numero si riferisce al totale di pazienti senza dati mancanti. Le percentuali potrebbero non raggiungere il 100% a causa dell'arrotondamento. ISAR = International Severe Asthma Registry.

Caratteristiche cliniche

Gravità e funzione polmonare: La maggior parte dei pazienti presentava asma non controllato allo step 4 GINA (Fig. 1). È stata osservata una percentuale maggiore di donne sia tra i pazienti con asma non controllato allo step 4 GINA (59,3%) sia tra i soggetti affetti da asma allo step 5 GINA (59,4%). I pazienti di Regno Unito e Italia erano caratterizzati da una maggiore gravità della patologia, mentre quelli di Stati Uniti e Corea del Sud tendevano a essere meno gravi rispetto ai soggetti di altra nazionalità (Fig. 1).

I valori percentuali del teorico di FEV₁ e FVC sembravano essere indipendenti dalla gravità, mostravano una certa variabilità tra i diversi Paesi, con un lieve miglioramento post-broncodilatatore (Tabella 2). Il rapporto FEV₁/FVC post-broncodilatatore medio (DS) era 0,69 (0,13) per i pazienti allo step 5 GINA e 0,71 (0,13) per quelli con asma non controllato allo step 4 GINA (Tabella 2), indicando sostanzialmente la presenza di ostruzione fissa delle vie aeree. Le percentuali di pazienti con FEV₁/FVC < 0,7 erano 43 e 47% per step 4 GINA e step 5 GINA, rispettivamente. La broncoostruzione è stata considerata irreversibile³³ in entrambi i gruppi di gravità e indipendentemente dalla storia di fumo. È stata notata una certa variabilità tra le diverse nazioni (Tabella 3).^{33,34} Questi risultati non solo giustificano i criteri di inclusione ISAR per l'asma grave, ma ratificano anche la definizione di asma grave come delineato dalla European Respiratory Society e

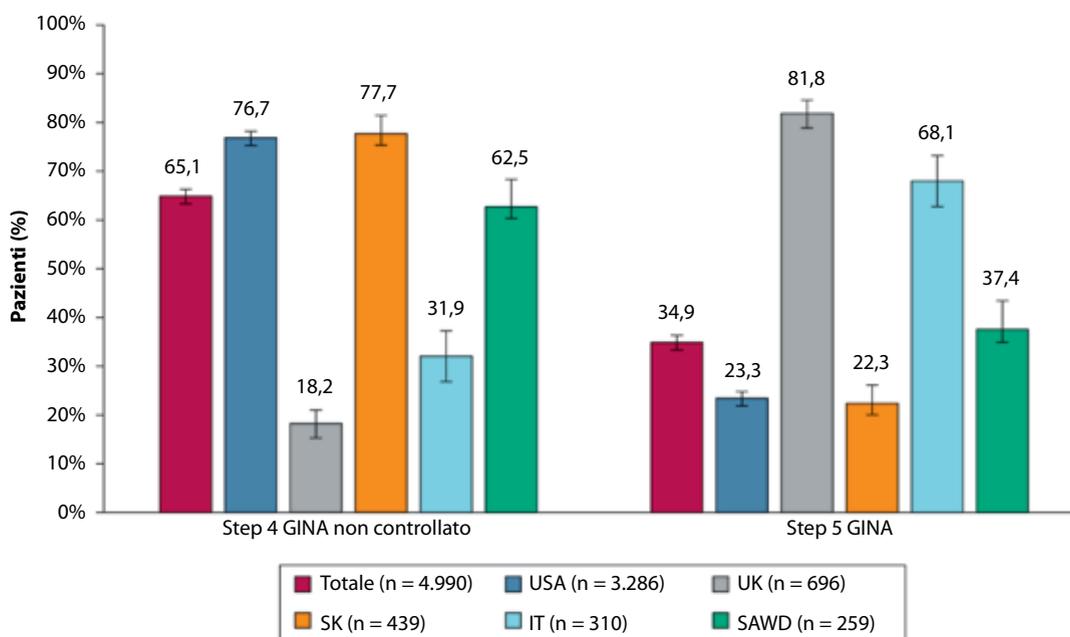


Figura 1 – Distribuzione della gravità dell'asma nella popolazione globale dell'International Severe Asthma Registry e per nazione. GINA = Global Initiative for Asthma; IT = Italia; SAWD = Severe Asthma Web-based Database; SK = Corea del Sud; UK = Regno Unito; USA = Stati Uniti.

TABELLA 2] Funzione polmonare dei pazienti inclusi nell'ISAR con asma non controllato allo step 4 GINA o asma allo step 5 GINA, in base alla nazione e al registro

Nazione o registro	Asma non controllato Step 4 GINA					
	Pre-broncodilatatore			Post-broncodilatatore		
	FEV ₁ (DS)	FVC (DS)	FEV ₁ /FVC (DS)	FEV ₁ (DS)	FVC (DS)	FEV ₁ /FVC (DS)
Tutti	71,9 (15,3) (n = 2.801) ^a	78,7 (14,9) (n = 2.936)	0,69 (0,12) (n = 2.633)	75,6 (16,0) (n = 2.104)	81,8 (14,6) (n = 2.501)	0,71 (0,13) (n = 1.755)
Stati Uniti	72,3 (13,7) (n = 2.244)	78,2 (14,1) (n = 2.382)	0,70 (0,11) (n = 2.512)	75,8 (14,1) (n = 1.591)	81,4 (13,6) (n = 1.639)	0,71 (0,13) (n = 1.732)
Regno Unito	72,5 (22,3) (n = 117)	85,2 (17,8) (n = 114)	... ^b	77,5 (22,5) (n = 73)	91,5 (18,1) (n = 71)	... ^b
Corea del Sud	68,1 (20,1) (n = 341)	76,7 (18,0) (n = 341)	0,6 (0,16) (n = 12)	73,8 (21,1) (n = 341)	81,9 (18,2) (n = 341)	0,62 (0,17) (n = 12)
Italia	74,2 (20,5) (n = 99)	91,5 (18,8) (n = 99)	0,65 (0,11) (n = 109)	77,1 (19,1) (n = 99)	... ^c	0,59 (0,14) (n = 11)
Step 5 GINA						
Tutti	70,4 (19,0) (n = 1.437) ^a	82,5 (17,3) (n = 1.484)	0,68 (0,12) (n = 1.045)	76,2 (19,2) (n = 975)	84,5 (17,3) (n = 775)	0,69 (0,13) (n = 530)
Stati Uniti	74,9 (15,8) (n = 625)	80,1 (15,3) (n = 688)	0,69 (0,11) (n = 740)	75,5 (15,6) (n = 390)	82,1 (14,2) (n = 413)	0,69 (0,13) (n = 445)
Regno Unito	65,2 (22,0) (n = 503)	84,5 (20,4) (n = 487)	... ^b	71,1 (21,9) (n = 276)	89,9 (20,5) (n = 264)	... ^b
Corea del Sud	68,0 (20,7) (n = 98)	77,5 (19,0) (n = 98)	0,60 (0,13) (n = 8)	72,1 (21,4) (n = 98)	80,4 (19,8) (n = 98)	0,63 (0,15) (n = 8)
Italia	70,7 (18,8) (n = 211)	88,3 (18,4) (n = 211)	0,66 (0,13) (n = 297)	86,0 (20,5) (n = 211)	... ^c	0,68 (0,14) (n = 77)

FEV₁ e FVC sono espressi come media (DS) % del predetto. I dati % del predetto si basano su dati aggregati provenienti da Regno Unito, Stati Uniti, Corea del Sud e Italia; i dati % del predetto non erano disponibili per i pazienti inseriti nel registro SWAD; FEV₁/FVC è derivato dai dati sulla funzione polmonare per singolo paziente proveniente da Stati Uniti, Corea del Sud e Italia. GINA = Global Initiative for Asthma. Si veda la legenda della Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

^aIl numero si riferisce al numero totale di pazienti senza dati mancanti.

^bI dati per singolo paziente sono stati usati per calcolare il rapporto FEV₁/FVC; questi dati non erano disponibili per il Regno Unito, ma erano disponibili per dodici e otto pazienti (rispettivamente step 4 e 5 GINA) della Corea del Sud.

^cI dati non erano disponibili per la FVC post-broncodilatatore % del predetto per l'Italia.

TABELLA 3] Reversibilità al broncodilatatore (%) in funzione della gravità dell'asma e dell'abitudine tabagica per tutti i pazienti inclusi nell'ISAR, in base alla nazione e al registro

Nazione	Asma non controllato step 4 GINA		Step 5 GINA	
	Fumatori	Non fumatori	Fumatori	Non fumatori
Definizione ERS (variazione dalla % del FEV₁ valore normale teorico, soglia > 9%)³³				
Tutti (n = 2.120)^a	6,9% (6,9)	6,7% (7,8)	7,6% (8,1)	7,0% (8,6)
Stati Uniti (n = 1.849)	7,0% (6,9)	6,6% (6,9)	7,0% (7,9)	6,5% (7,8)
Corea del Sud (n = 20)	6,2% (6,9)	5,0% (4,9)	4,1% (3,1)	9,0% (5,1)
Italia (n = 251)	7,5% (7,0)	9,0% (17,5)	9,9% (9,0)	7,6% (9,8)
Definizione ATS (variazione dal FEV₁ (%) iniziale, soglia > 12%)³⁴				
Tutti (n = 2.238)^a	12,0% (16,3)	8,2% (8,0)	13,2% (14,8)	12,0% (17,7)
Stati Uniti (n = 1.967)	12,0% (16,4)	11,9% (17,9)	13,0% (15,4)	11,9% (17,4)
Corea del Sud (n = 20)	10,1% (11,4)	13,1% (22,6)	6,9% (5,7)	11,4% (7,0)
Italia (n = 251)	10,7% (9,2)	13,1% (22,6)	14,8% (13,2)	12,1% (18,3)

I dati sulla reversibilità al broncodilatatore (variazione % della funzione polmonare) sono presentati come reversibilità media (DS) al broncodilatatore secondo le definizioni ERS e ATS. ATS = American Thoracic Society; ERS = European Respiratory Society. Si vedano le legende delle Tabelle 1 e 2 per le altre abbreviazioni.

^aIl numero rappresenta il totale di pazienti senza dati mancanti e include i pazienti sia allo step 4 GINA che allo step 5 GINA. Per calcolare la reversibilità al broncodilatatore (variazione % della funzione polmonare) sono stati utilizzati dati per singolo paziente provenienti da Stati Uniti e Italia; questi dati non erano disponibili per il Regno Unito, ma erano disponibili per 20 pazienti della Corea del Sud.

TABELLA 4] Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti inclusi nell'ISAR, in base alla nazione e al registro

Nazione o registro	Pazienti con asma non controllato allo step 4 GINA o allo step 5 GINA							Solo pazienti allo step 5 GINA ^a	
	Età, media (DS), aa	Sovrappeso o obesi, % (95% CI)	Età di insorgenza, media (DS), aa	Riacutizzazioni per anno, media (DS)	Assunzione ripetuta intermittente di OCS, % (95% CI)	Assunzione regolare di OCS, % (95% CI)	Terapia biologica (Anti-IgE o Anti-IL-5), % (95% CI)	Assunzione regolare di OCS, % (95% CI)	Terapia Biologica (Anti-IgE o Anti-IL-5), % (95% CI)
Tutti	55,0 (15,9)	70,4	30,7 (17,7)	1,7 (2,7)	51,1	30,1	25,4	48,8	72,6
(n = 4.990)		(69,1-71,7)			(49,8-52,5)	(24,5-35,7)	(24,2-26,6)	(38,8-58,7)	(63,8-81,5)
Stati Uniti	55,5 (16,7)	74,2	... ^b	0,8 (1,6) ^c	26,8	23,3	16,2	20,4	69,8
(n = 3.286)		(70,0-78,3)			(25,3-28,4)	(21,8-24,7)	(15,0-17,5)	(17,5-23,2)	(60,7-78,9)
Regno Unito	48,3 (14,1)	78,2	25,4 (18,7)	5,0 (4,0)	100,0 (0-0)	59,6	67,3	72,9	82,4
(n = 696)		(74,3-82,1)				(56,0-63,3)	(63,8-70,8)	(69,3-76,6)	(74,8-89,9)
Corea del Sud	62,4 (14,1)	35,1	41,0 (17,1)	1,1 (1,5)	48,3	20,7	1,4	92,9	6,1
(n = 439)		(30,6-39,6)			(43,6-53,0)	(16,9-24,5)	(0,3-2,4)	(87,8-98,0)	(1,4-10,9)
Italia	54,5 (13,8)	54,6	34,4 (17,1)	3,7 (7,2)	92,3	63,1	69,3	61,4	100,0
(n = 310)		(49,9-59,3)			(89,3-95,2)	(56,5-69,1)	(64,2-74,5)	(54,9-68,0)	(0-0)
SAWD	55,1 (15,3)	80,6	22,7 (17,1)	3,3 (2,9)	85,3	24,7	17,0	66	45,4
(n = 259) ^d		(76,9-84,3)			(81,0-89,6)	(19,5-30,0)	(12,4-21,6)	(56,6-75,4)	(35,5-55,2)

Le riacutizzazioni sono classificate come necessità di assumere steroidi nell'ultimo anno o sono definite in base alla durata dell'OCS (supponendo che un ciclo duri almeno 7 giorni). L'OCS assunto regolarmente è definito come una prescrizione per almeno 90 giorni nell'anno di osservazione. L'uso intermittente di OCS è definito come prescrizione per l'uso ripetuto di OCS e/o almeno 2 riacutizzazioni (trattate con OCS). OCS = corticosteroidi orali; SAWD = Severe Asthma Web-based Database. Si vedano le legende delle Tabelle 1 e 2 per le altre abbreviazioni.

^aStep 5 GINA: Tutti (n = 1.740), Stati Uniti (n = 765), Regno Unito (n = 569), Corea del Sud (n = 98), Italia (n = 211), SAWD (n = 97).

^bI dati degli Stati Uniti non erano disponibili per l'età all'esordio dell'asma.

^cLa durata di assunzione di OCS è stata utilizzata come riferimento per definire le riacutizzazioni dell'asma, assumendo che un ciclo duri almeno 7 giorni.

^dAustralia (n = 225), Singapore (n = 16) e Nuova Zelanda (n = 18).

dall'American Thoracic Society.¹ Per inciso, i pazienti con reversibilità assente o limitata vengono regolarmente esclusi dagli studi clinici sull'asma. La natura inclusiva dell'ISAR e l'ampia definizione di asma grave consentono per la prima volta di studiare e caratterizzare adeguatamente questa popolazione.

Età di insorgenza: L'età media (DS) all'esordio era di 30,7 (17,7) anni; il 77,5% dei pazienti ha sviluppato l'asma dopo i 12 anni e il 34,4% ha manifestato i primi sintomi dopo i 40 anni. I pazienti di Regno Unito e registro SAWD hanno sviluppato l'asma leggermente prima, mentre quelli di Corea del Sud e Italia più tardivamente (Tabella 4, e-Tabella 6).

Controllo dell'asma, esacerbazioni e HCRU:

La Figura 2 mostra le percentuali di pazienti con asma ben controllato, scarsamente controllato e non controllato^{31,32} nella popolazione globale e in ognuno dei singoli registri. Al momento dell'inserimento nel registro nazionale, il 57,2% dei pazienti presentava asma scarsamente controllato; questa percentuale era più alta nel Regno Unito e nel registro SAWD, e più bassa in Italia e in Corea del Sud. Le proporzioni di pazienti con asma ben controllato, parzialmente controllato e non controllato erano simili nei gruppi step 4 GINA (asma non controllato all'inserimento) e step 5 GINA (e-Fig. 1). Il numero medio (DS) di riacutizzazioni (ultimi 12 mesi) è stato di 1,7 (2,7). Un quarto dei pazienti ha riportato almeno 4 riacutizzazioni (Fig. 3). Il numero di riacutizzazioni è stato influenzato dalla gravità della patologia, con la maggior parte dei pazienti con asma non controllato

allo step 4 GINA (all'inserimento) che riportava 0 riacutizzazioni (71,1%), mentre il 42,5% dei pazienti allo step 5 GINA riferiva almeno 4 riacutizzazioni. Il numero medio di riacutizzazioni era più basso negli Stati Uniti e in Corea del Sud, e più alto nel Regno Unito (Fig. 3, Table 4). L'HCRU è stato nel complesso elevato, il valore più alto nel Regno Unito e il più basso in Corea del Sud (Fig. 4), ed era leggermente superiore per i pazienti allo step 5 GINA (e-Fig. 2, e-Tabella 6).

Concentrazione delle IgE: La metà della popolazione di pazienti con asma grave presentava basse concentrazioni di IgE (< 150 UI/mL) (Fig. 5A). I valori di IgE variano in base alla gravità. Un maggior numero di pazienti con asma non controllato allo step 4 GINA (rispetto allo step 5 GINA) presentava basse concentrazioni di IgE (59,4% vs 43,7%). Al contrario, più pazienti allo step 5 GINA (rispetto a quelli con asma non controllato allo step 4 GINA) avevano concentrazioni elevate di IgE (30,6% vs 23,3%). Un maggiore numero di donne aveva basse concentrazioni di IgE e un maggiore numero di uomini aveva alte concentrazioni di IgE, indipendentemente dalla gravità. La maggior parte dei pazienti degli Stati Uniti presentava concentrazioni sieriche di IgE basse, mentre i pazienti del Regno Unito, della Corea del Sud e del registro SAWD hanno mostrato una distribuzione più uniforme tra concentrazioni di IgE basse, intermedie o alte. In Italia è stata osservata una distribuzione uniforme dei pazienti tra le diverse categorie di concentrazione di IgE (Fig. 5A).

BEC: Il 48,5% dei pazienti aveva una BEC > 0,3 × 10⁹/L. La maggior parte dei pazienti di Stati Uniti, Corea

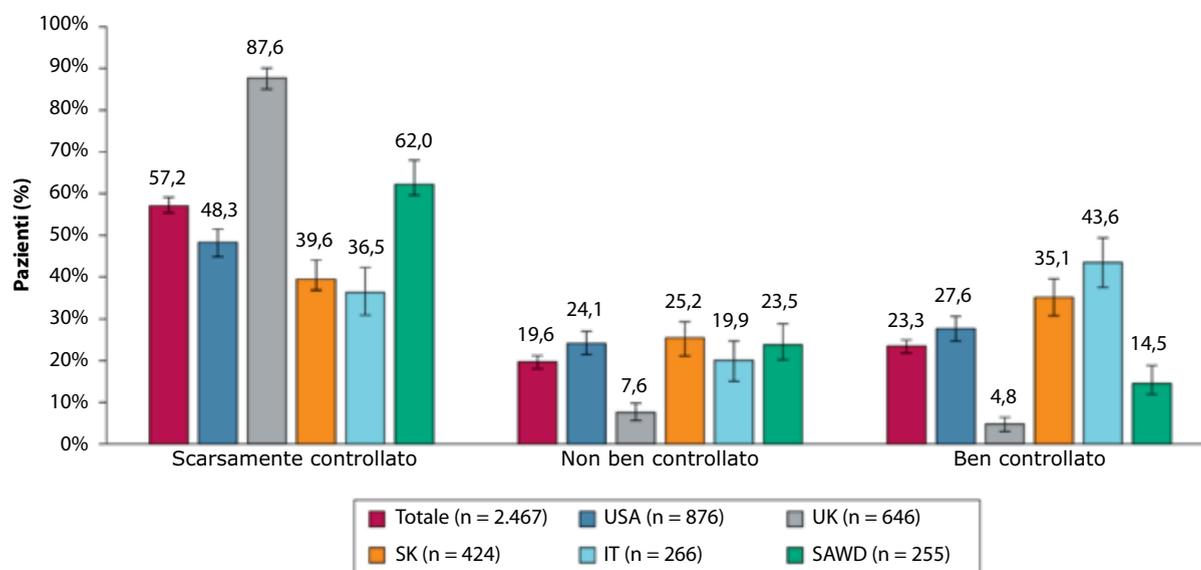


Figura 2 – Percentuale di pazienti con asma scarsamente controllato, non ben controllato e ben controllato nell'intera popolazione dell'International Severe Asthma Registry e per nazione. Il controllo è definito in base ad Asthma Control Test o Asthma Control Questionnaire. Asthma Control Test: ben controllato, da 20 a 25; non ben controllato, da 16 a 20; e scarsamente controllato, da 5 a 15.³¹ Asthma Control Questionnaire: ben controllato, da 0 a 0,75; zona grigia, da 0,75 a 1,5; e scarsamente controllato, >1,5.³² Si veda la legenda della Figura 1 per le altre abbreviazioni.

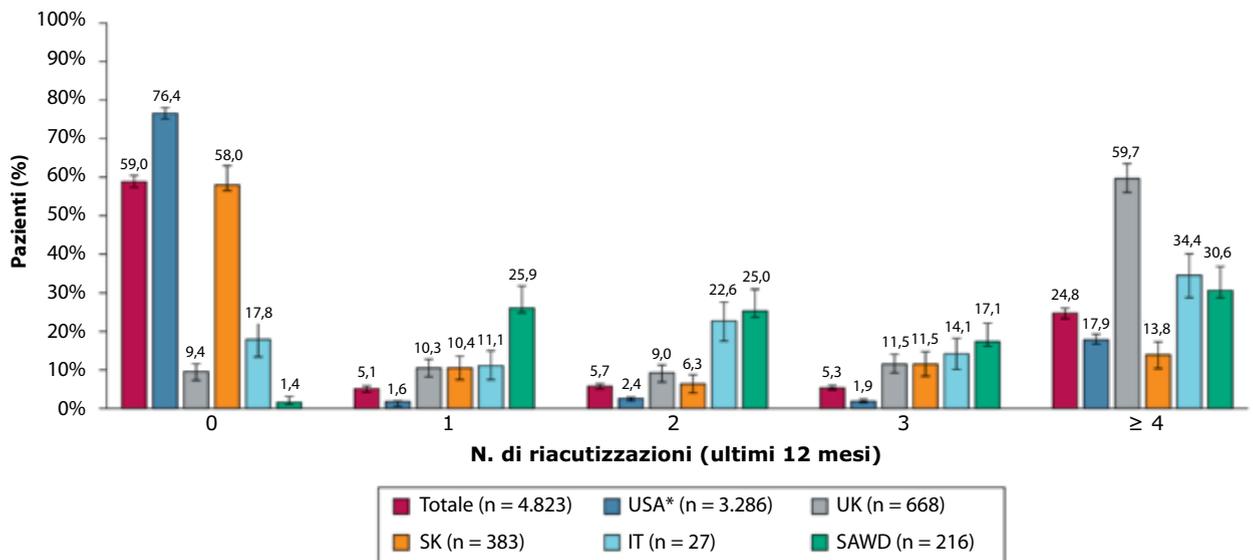


Figura 3 – Percentuale di pazienti con riacutizzazioni asmatiche pari a 0, 1, 2, 3 e ≥ 4 negli ultimi 12 mesi nella popolazione totale dell'International Severe Asthma Registry e per nazione. Una riacutizzazione è stata definita come un episodio sintomatico che ha richiesto l'assunzione di corticosteroidi nell'ultimo anno. *Negli Stati Uniti, la durata della terapia con corticosteroidi orali (OCS) è stata utilizzata come riferimento per definire le riacutizzazioni (supponendo che un ciclo di OCS duri almeno 7 giorni). Si veda la legenda della Figura 1 per le altre abbreviazioni.

del Sud e registro SAWD aveva una $BEC \leq 0,3 \times 10^9/L$, mentre la maggior parte dei pazienti di Regno Unito e Italia aveva una $BEC > 0,3 \times 10^9/L$ (Fig. 5B).

Frazione esalata di ossido nitrico: Complessivamente, il 43,1% dei pazienti con asma grave aveva valori di frazione esalata di ossido nitrico (FENO) < 25 parti per miliardo (ppb) e il 56,9% aveva una concentrazione ≥ 25 ppb. Negli Stati Uniti, una percentuale simile di pazienti presentava concentrazioni di FENO < 25 ppb e ≥ 25 ppb. La maggior parte dei pazienti provenienti da Regno Unito, Corea del Sud e Italia presentava concentrazioni

di FENO ≥ 25 ppb, mentre la maggior parte dei pazienti nel registro SAWD presentava concentrazioni di FENO < 25 ppb (Fig. 5C).

Comorbidità: La AR era la comorbidità predominante (49,4%) nella popolazione totale, seguita da rinosinusite cronica (CRS; 21,4%), eczema (9,6%) e poliposi nasale (NP; 7,3%). La AR era la comorbidità predominante in tutti i Paesi. Gli Stati Uniti avevano la più alta prevalenza di CRS in comorbidità (26,8%), il registro SAWD aveva la più alta prevalenza di eczemi (20,5%) e l'Italia aveva la più alta prevalenza di NP (22,3%) (e-Fig. 3, e-Tabella 6).

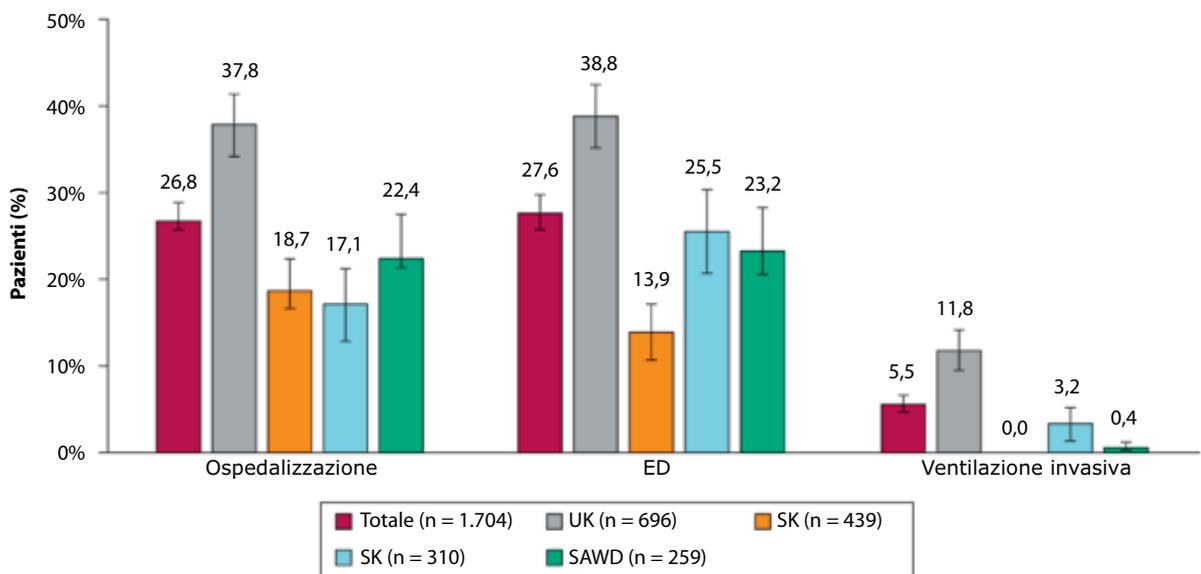


Figura 4 – Impiego delle risorse sanitarie (HCRU) nella popolazione totale dell'International Severe Asthma Registry e per nazione. I dati relativi ad HCRU non erano disponibili per gli Stati Uniti. Si veda la legenda della Figura 1 per le altre abbreviazioni.

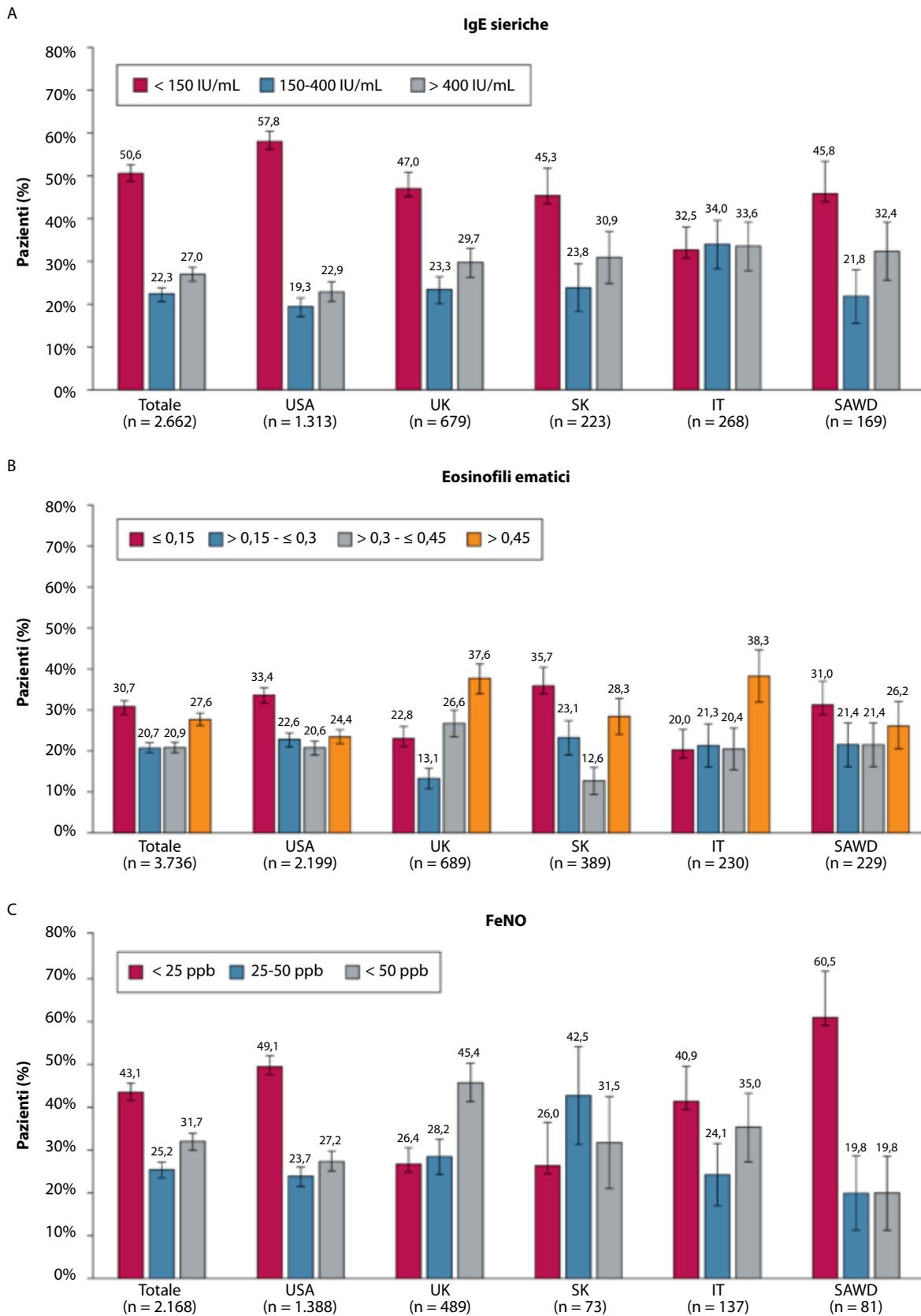


Figura 5 – Distribuzione dei biomarcatori nella popolazione totale dell'International Severe Asthma Registry e per nazione. A, IgE sieriche. B, Eosinofili ematici ($\times 10^9/L$). C, Frazione esalata di ossido nitrico (FeNO). Si veda la legenda della Figura 1 per le altre abbreviazioni.

Terapia: Tra tutti i pazienti (allo step 4 o 5 GINA), il 51,1% assumeva OCS in modo intermittente o ripetuto. Quelli del Regno Unito, dell'Italia e del registro SAWD hanno registrato il più elevato utilizzo intermittente di OCS, mentre negli Stati Uniti è stato rilevato il consumo minore (Tabella 4).

Tutti i pazienti con asma non controllato allo step 4 GINA stavano assumendo corticosteroidi per via inalatoria e β_2 -agonista a lunga durata d'azione. Il farmaco più frequentemente aggiunto al corticosteroide inalatorio e al β_2 -agonista a lunga durata d'azione era l'antagonista del recettore dei leucotrieni (LTRA), seguito dall'antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) e dalla teofillina (Fig. 6A). Lo stesso

modello è stato osservato nei registri degli Stati Uniti e del Regno Unito. Tuttavia, in Corea del Sud, la teofillina era usata più comunemente di quanto non lo fosse il LAMA; in Italia, il LAMA è stato utilizzato più comunemente di LTRA. Il Regno Unito ha avuto la percentuale più alta di pazienti che ricevevano LAMA come terapia aggiuntiva. La terapia aggiuntiva è stata utilizzata con parsimonia negli Stati Uniti per i pazienti con asma non controllato allo step 4 GINA (al basale) (Fig. 6A).

L'OCS assunto regolarmente è stato prescritto come terapia aggiuntiva in quasi la metà dei pazienti allo step 5 GINA, mentre le terapie biologiche, sia anti-IgE che anti-IL-5, sono state utilizzate da circa un terzo dei pazienti, mentre i macrolidi erano prescritti in una mi-

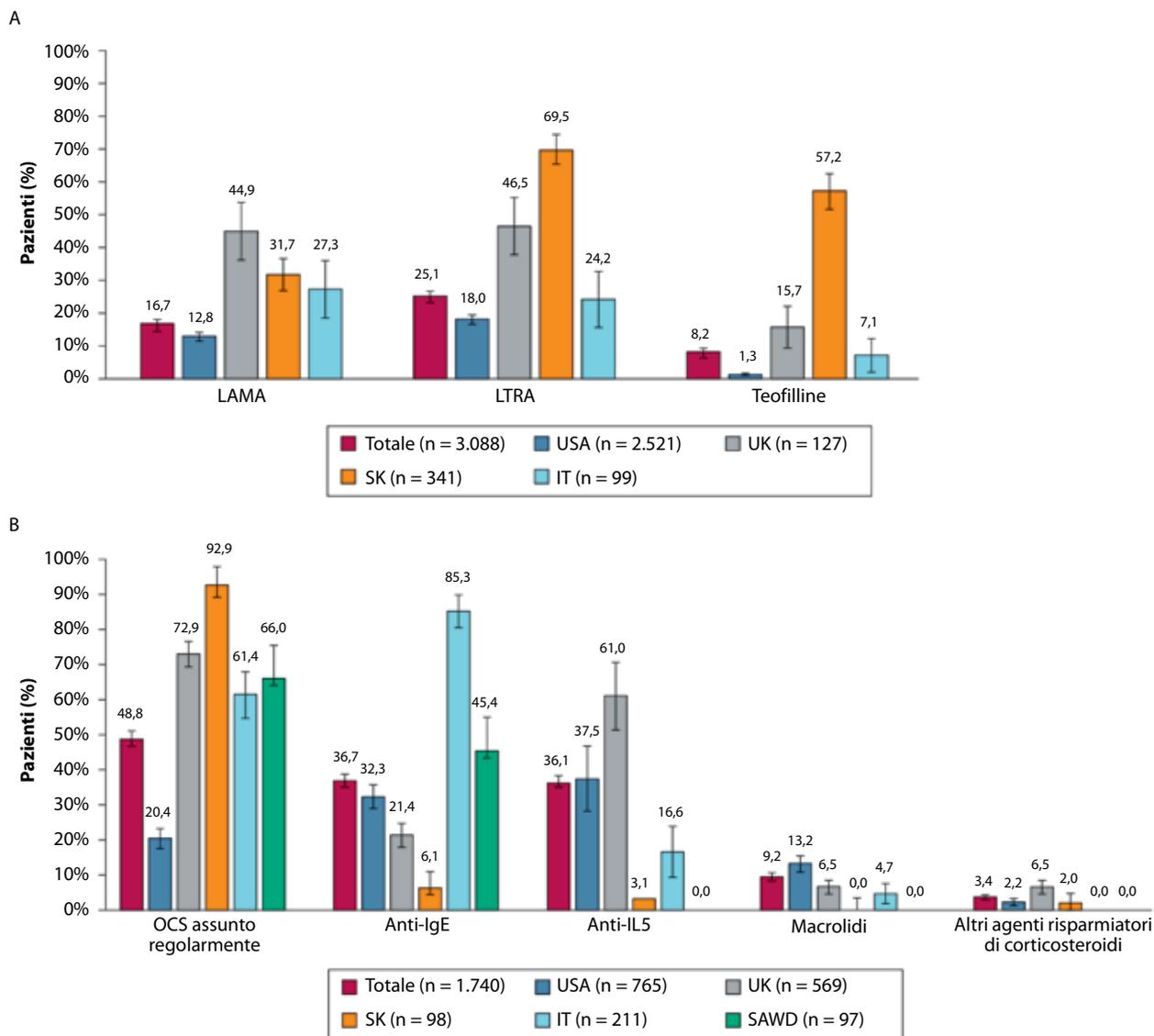


Figura 6 – Regime farmacologico assunto da (A) pazienti con asma non controllato allo step 4 GINA in terapia con corticosteroidi inalatori e terapia con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione e (B) quelli allo step 5 GINA nella popolazione totale dell'International Severe Asthma Registry e per nazione. LABA = β_2 -agonista a lunga durata d'azione; LAMA = antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione; LTRA = antagonista del recettore dei leucotrieni; SAWD dati non disponibili per LAMA, LTRA (step 4 GINA) o anti-IL-5, macrolidi o altri agenti risparmiatori di corticosteroidi (step 5 GINA). Si vedano le legende delle Figure 1 e 3 per le altre abbreviazioni.

noranza di casi. È stata osservata una notevole variabilità tra le nazioni per quanto riguarda l'uso regolare di OCS (Fig. 6B). Complessivamente, il 72,6% dei pazienti con asma grave allo step 5 GINA stava assumendo una terapia con anticorpi monoclonali (cioè biologici), con tassi notevolmente elevati in Italia e nel Regno Unito e una percentuale di utilizzo relativamente bassa in Corea del Sud (Fig. 6B, Tabella 4). In Italia, il biologico predominante era l'anti-IgE, mentre nel Regno Unito era l'anti-IL-5. Gli Stati Uniti differivano dagli altri Paesi per avere una distribuzione piuttosto uniforme tra anti-IgE e anti-IL-5 e anche per la percentuale più alta di pazienti in terapia con macrolidi (Fig. 6B).

Discussione

La popolazione internazionale affetta da asma grave è costituita prevalentemente da pazienti di sesso femminile, in sovrappeso o obesi, non fumatori e nella fascia di età compresa tra i 55 e i 79 anni. Questi pazienti sono caratterizzati in media da 1,7 riacutizzazioni all'anno, nella maggior parte dei casi hanno asma scarsamente o non ben controllato, un ridotto rapporto FEV_1/FVC , reversibilità limitata e HCRU elevato. La AR è la comorbidità predominante. Esiste una percentuale piuttosto uniforme di pazienti con basse concentrazioni sieriche di IgE e BEC. La maggior parte dei pazienti ha un'alta concentrazione di FENO. Il trattamento dell'asma dipende dalla gravità. Circa il 30% dei pazienti assume regolarmente OCS, più del 50% assume OCS in modo intermittente e circa i tre quarti dei pazienti con malattia più grave sono in terapia con farmaci biologici.

Esiste una sostanziale eterogeneità inter-regionale nelle caratteristiche cliniche dei pazienti trattati nell'ambito dei centri per l'asma grave. È necessario approfondire la raccolta dei dati per spiegare in modo definitivo molte di queste differenze tra Paesi. Ipotizziamo che alcune di queste differenze possano essere indicative di diversi modelli culturali ed epidemiologici, nonché dei fattori ambientali. Altre differenze potrebbero riflettere problemi specifici del Paese (per esempio, differenze nel percorso del paziente verso centri per l'asma grave, bias di selezione, disponibilità del trattamento). Alcune differenze possono essere spiegate dalla variabilità intrinseca dei fenotipi dell'asma. L'ISAR ha dato la priorità a numerosi progetti di ricerca per aiutare a rispondere a queste domande in sospeso, come lo studio degli effetti di etnia e stato socioeconomico sugli outcome dell'asma, la valutazione della variabilità nella disponibilità e nell'uso dei biologici (sia all'interno che tra i Paesi) e il confronto dei modelli di utilizzo degli OCS nel mondo (<http://isaregistry.org/isar-research-updates/>).

La Corea del Sud aveva i pazienti più anziani, probabilmente per l'invecchiamento della popolazione,³⁵ e deve ancora sperimentare l'epidemia di asma osservata in molti Paesi occidentali negli ultimi decenni.³⁶ La Corea del Sud ha anche la più bassa prevalenza di pazienti in sovrappeso o obesi, forse a causa dell'effetto benefico delle diete tradizionali sudcoreane.³⁷ L'elevata prevalenza di attualmente fumatori in Corea del Sud è in linea con la maggiore anzianità della popolazione, che spesso soffre di ACO,³⁸ ed è ulteriormente supportata dalla funzione polmonare generalmente più compromessa e dalla minore reversibilità osservata in questi pazienti. L'insorgenza relativamente tardiva dell'asma in Corea del Sud può essere dovuta al recente sviluppo economico e al successivo incremento dell'inquinamento atmosferico, associato a un aumento di ricoveri ospedalieri per asma.³⁹ Al contrario, l'età relativamente precoce di insorgenza dell'asma nel Regno Unito e nel registro SAWD può essere una conseguenza dell'epidemia di asma infantile descritta per la prima volta nella seconda metà del XX secolo.⁴⁰ L'età di esordio potrebbe avere implicazioni per la risposta alla terapia biologica; i pazienti con esordio da adulti tendono a rispondere meglio ai farmaci anti-recettore dell'IL-5 o anti-IL-5, mentre quelli con esordio precoce tendono a rispondere meglio alla terapia anti-IgE.^{2,41}

Altre differenze osservate tra i Paesi potrebbero essere il risultato della variabilità organizzativa. Un numero elevato di pazienti allo step 5 GINA può essere stato registrato nel Regno Unito e in Italia perché i pazienti provengono da centri per l'asma di terzo livello (con criteri di riferimento rigorosi), quindi sono affetti da forme più gravi della malattia. Il numero elevato di pazienti con asma ben controllato in Italia e quello più basso nel Regno Unito e nel registro SAWD sono dovuti molto probabilmente al fatto che in Italia i pazienti sono generalmente pazienti in follow-up che ricevono terapia biologica, mentre quelli del Regno Unito e del registro SAWD sono generalmente pazienti alla loro prima visita, precedente alla prescrizione della terapia biologica. Questi fattori aiutano anche a spiegare l'elevato tasso di riacutizzazioni e HCRU nel Regno Unito, insieme al fatto che almeno quattro riacutizzazioni all'anno sono necessarie per la prescrizione di terapia biologica nel Regno Unito.^{42,43} Al contrario, l'elevata percentuale di pazienti con asma ben controllato in Corea del Sud molto probabilmente riflette il rapido accesso alle cure specialistiche, che, insieme al basso costo dei farmaci, può spiegare il ridotto HCRU locale. Il basso tasso di riacutizzazioni osservato negli Stati Uniti è molto probabilmente falsato perché i dati di esacerbazione non sono stati acquisiti direttamente ma piuttosto per procura e in modo indiretto tramite l'uso di OCS.

Ciò accade perché le riacutizzazioni sono raramente riportate nel registro degli Stati Uniti, ma vengono aggiunte come caselle di testo. Il lavoro futuro per acquisire queste informazioni a testo libero, così come le informazioni sulle comorbilità, è in corso, e sarà inserito nelle analisi future. Nel frattempo, questi dati forniscono un'utile piattaforma per valutare se l'assunzione di OCS è un indicatore affidabile del tasso di riacutizzazione.

La sovrapposizione delle definizioni può spiegare l'alta prevalenza di CRS (vs AR) negli Stati Uniti, mentre la valutazione otorinolaringoiatrica di routine dei pazienti in Italia può spiegare l'alta prevalenza di NP notata in quest'ultima nazione. L'elevata prevalenza di eczema nel registro SAWD può essere spiegata da un bias di selezione verso l'atopia, un requisito per la terapia con omalizumab. Sono state notate anche differenze nelle strategie di trattamento. L'elevato consumo di OCS e la somministrazione di terapie biologiche sia nel Regno Unito che in Italia possono essere determinati dalla gravità. Anche i modelli di trattamento biologico differivano tra questi Paesi, con l'Italia che faceva un uso elevato di anti-IgE, il Regno Unito che faceva un uso elevato di anti-IL-5 e gli Stati Uniti che mostravano una distribuzione uniforme tra anti-IgE e anti-IL-5. Questi diversi modelli probabilmente riflettono la disponibilità dei farmaci biologici o forse indicano differenze fenotipiche. L'elevata prevalenza della terapia aggiuntiva con LAMA e LTRA rilevata nel Regno Unito è in linea con il ruolo diretto svolto dalla British Thoracic Society nella stesura delle linee guida per lo step 4 GINA⁴⁴ ed è in linea con il trattamento di primo livello. In Corea del Sud, sono stati notati anche un elevato uso regolare di OCS (per lo step 5 GINA) e l'uso aggiuntivo di teofillina e LTRA (per lo step 4 GINA), ma qui le ragioni possono essere diverse (per esempio, preferenza del paziente per le terapie orali,⁴⁵ disponibilità e rimborsabilità per questi farmaci). Le terapie biologiche non vengono rimborsate in Corea del Sud e sono utilizzate raramente.

Questo primo set di dati ISAR facilita anche la categorizzazione e il confronto dei fenotipi basati sui biomarcatori dell'asma tra le diverse nazioni. Il Regno Unito e l'Italia sembrano avere una predominanza di asma Th2 eosinofila, evidenziata dal riscontro di elevati livelli di FENO e BEC.^{2,46,47} La precoce insorgenza di asma nel Regno Unito, potrebbe indicare una predominanza di asma allergico, mentre l'insorgenza tardiva dell'asma e l'elevata prevalenza di NP in Italia suggeriscono la predominanza di un fenotipo non allergico.⁴⁸ Sebbene i livelli basali di IgE possano non predire la probabilità di risposta ai farmaci biologici,⁴⁹ i valori maggiori di BEC osservati sia nel Regno Unito che in Italia predicono una

risposta migliore, sia agli anti-IgE^{50,51} che agli anti-IL5 e agli anti-recettore dell'IL-5.⁵² Gli elevati tassi di riacutizzazione all'anno rilevati in entrambi i Paesi e la presenza di NP in Italia sono fattori che possono predire una buona risposta alla terapia anti-IL-5.² Al contrario, i valori inferiori di BEC e FENO rilevati nel registro SAWD sono indicativi di una popolazione prevalentemente con asma non-eosinofila, a basso profilo Th2, mentre i profili osservati nei registri degli Stati Uniti e della Corea del Sud sono più ambigui e potrebbero suggerire una divisione dei fenotipi di asma ad alto e basso profilo Th2 (e-Tabella 6).

La combinazione di dati da registri pre-esistenti ha comportato delle sfide, compresa la variabilità tra Paesi nel tipo di pazienti inclusi nei registri e la standardizzazione delle definizioni delle variabili, nonché l'uso di dati retrospettivi. Sebbene ci fosse un bias nei confronti dei pazienti caucasici in questo primo set di dati ISAR, una diversità etnica molto più ampia sarà contenuta nei set di dati futuri, dal momento che ISAR continua a espandersi in Asia, Africa e Sud America. Un punto di forza di questo studio è la sua dimensione e il fatto che i dati raccolti nei registri sono più eterogenei di quelli raccolti in studi randomizzati controllati e sono quindi più rappresentativi dei pazienti nella vita reale.⁵³ L'utilizzo di dati per singolo paziente offre anche l'opportunità di condurre analisi biostatistiche multivariate, monitorare i progressi del paziente longitudinalmente e analizzare la risposta al trattamento e i cambiamenti nella gestione terapeutica. È importante disporre di dati sia baseline che prospettici, al fine di descrivere il percorso del paziente, confrontare il baseline con il periodo post-terapia biologica e persino per rispondere alla domanda su chi sviluppa l'asma grave.

Conclusioni

A nostra conoscenza, questo studio fornisce la prima descrizione di una popolazione internazionale con asma grave e le differenze riscontrate relativamente a caratteristiche demografiche e cliniche tra i sistemi sanitari e nazionali. Sono stati identificati i primi profili dei biomarcatori specifici per Paese. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se le differenze tra conteggi sono correlate a fattori epidemiologici sottostanti, fattori ambientali, fenotipi, sistemi di gestione dell'asma, accesso al trattamento e/o fattori culturali. La raccolta prospettica dei dati per il registro ISAR è iniziata nel 2018 in Italia, Stati Uniti, Corea del Sud e Regno Unito. La raccolta prospettica dei dati garantirà una migliore standardizzazione delle variabili, facilitando confronti più accurati tra Paesi e riducendo qualsiasi incongruenza nei dati.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: Tutti gli autori hanno avuto pieno accesso ai dati dello studio e si assumono la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza delle analisi dei dati. Tutti gli autori sono stati coinvolti nell'acquisizione, analisi o interpretazione dei dati, nonché nella revisione critica del manoscritto per gli importanti contenuti intellettuali. Lo sviluppo dell'idea e disegno dello studio è stato intrapreso da T. N. T., L. B. e D. B. P.; E. W., R. B. M. e D. B. P. erano responsabili della stesura del manoscritto. L. B., V. A. C., I. C., N. E. e N. H. hanno fornito ulteriore supporto amministrativo, tecnico e materiale. Lo studio è stato supervisionato da D. B. P.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* quanto segue: E. W. ha ricevuto compensi dal comitato consultivo di AstraZeneca. È stata ricercatrice in studi clinici sponsorizzati da GlaxoSmithKline, Teva, AstraZeneca, Novartis, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) per i quali il suo Istituto ha ricevuto finanziamenti. Ha ricevuto finanziamenti per studi avviati da Self Care Catalysts, Genentech e GlaxoSmithKline. M. E. W. ha ricevuto onorari di consulenza da AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim, Genentech Inc, GlaxoSmithKline plc, Novartis International AG, Regeneron Pharmaceuticals Inc, Sanofi SA, Teva Pharmaceutical Industries Ltd ed Equillium. T. N. T., M. A. e J. Z. sono dipendenti di AstraZeneca plc, co-fondatore dell'International Severe Asthma Registry. L. G. H. è Academic Lead per il UK MRC Consortium for Stratified Medicine in Severe Asthma - partner delle industrie farmaceutiche Amgen, AstraZeneca, MedImmune, Janssen, Novartis, Roche/Genentech, GlaxoSmithKline e Boehringer Ingelheim; finanziamento da sovvenzioni per progetti precedenti da MedImmune, Novartis UK, Roche/Genentech e GlaxoSmithKline; ha preso parte a comitati consultivi/conferenze sostenuti da Novartis, Roche/Evelo Biosciences, Genentech, GlaxoSmithKline, Teva, Theravance e Vectura; ha supporti finanziari per viaggi relativi a meeting internazionali in ambito respiratorio (AstraZeneca, Chiesi, Novartis, Boehringer Ingelheim, Teva e GlaxoSmithKline) e ha preso parte a studi clinici sull'asma (GlaxoSmithKline, Schering Plough, Synairgen, Novartis e Roche/Genentech) per i quali il suo Ente è stato remunerato. R. C. J. dichiara sovvenzioni da AstraZeneca, GlaxoSmithKline e Novartis; e compensi personali per consulenze, come relatore o per supporto al viaggio da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Nutricia, Observational & Pragmatic Research Institute e Pfizer. A. N. M. G. dichiara sovvenzioni da AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline plc e Hoffmann La Roche AG; contratti di consulenza con AstraZeneca plc, Sanofi SA e

Vectura Group plc; partecipazione a comitati consultivi per AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline plc, Novartis International AG, Sanofi SA e Teva Pharmaceutical Industries Ltd; compensi come relatore da AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim, Novartis International AG, Teva Pharmaceutical Industries Ltd e Vectura Group plc; e la partecipazione a conferenze internazionali per Boehringer Ingelheim e Teva Pharmaceutical Industries Ltd. D. J. J. ha ricevuto compensi per comitato consultivo e come relatore da AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline plc, Napp Pharmaceuticals Limited, Novartis International AG e Teva Pharmaceutical Industries Ltd e sovvenzione per assegno di ricerca da AstraZeneca plc. P. E. P. ha partecipato a comitati consultivi per Novartis International AG; ha tenuto relazioni in conferenze sostenute da AstraZeneca plc e GlaxoSmithKline plc; e ha preso parte a studi clinici sponsorizzati da AstraZeneca plc, GlaxoSmithKline plc e Novartis International AG, per i quali il suo Ente ha ricevuto una remunerazione. C. K. R. dichiara onorari per consulenze e conferenze da AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline plc, Merck Sharp & Dohme Ltd, Mundipharma International Limited, Novartis International AG, Sandoz, Takeda Pharmaceutical Company Limited e Teva-Handok Pharma Co Ltd. G. W. C. ha ricevuto assegni di ricerca e compensi per conferenze o consigli di amministrazione da A. Menarini Diagnostics Ltd, Allergy Therapeutics PLC, ALK-Abelló A/S, Anallergo SpA, AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Circassia Pharmaceuticals, Danone SA, Faes Farma, Genentech Inc, Genzyme/Regeneron, GlaxoSmithKline plc, HAL Allergy Group, Laboratori Guidotti spa, Malesci Istituto Farmacobiologico spa, MedImmune LLC, Merck & Co Inc, Merck Sharp & Dohme Ltd, Mundipharma International Limited, Novartis International AG, Orion Pharma Ltd, Sanofi SA, Stallergenes Greer Ltd, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Thermo Fisher Scientific, UCB Pharmaceuticals, Uriach Group e Valeas SpA. E. H. partecipa ad attività come relatore e ai comitati consultivi di settore per AstraZeneca, Sanofi-Genzyme, GSK, Novartis, TEVA, Circassia e Nestlé Purina. P. G. G. dichiara compensi come relatore e sovvenzioni al suo Ente da AstraZeneca plc, GlaxoSmithKline plc e Novartis International AG per progetti non correlati. M. H. ha ricevuto sovvenzioni, compensi come relatore e per la partecipazione ai consigli di amministrazione da GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva e Sanofi, tutti estranei al manoscritto corrente e tutti pagati al suo datore di lavoro istituzionale Alfred Health. M. P. dichiara compensi personali e sostegno non finanziario da AstraZeneca e GlaxoSmithKline. L. B., V. A. C., I. C., N. E. e N. H. sono dipendenti di Optimum Patient Care Global Ltd, cofondatore dell'International Severe Asthma Registry. D. B. P. è membro del

consiglio di amministrazione di Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Circassia, Mylan, Mundipharma, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi-Genzyme, Teva Pharmaceuticals, Thermofisher; contratti di consulenza con Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mylan, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Teva Pharmaceuticals, Theravance; sovvenzioni e finanziamenti illimitati per studi avviati da ricercatori (condotti tramite Observational and Pragmatic Research Institute Pte Ltd) da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Circassia, Mylan, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Regeneron Pharmaceuticals, Respiratory Effectiveness Group, Sanofi-Genzyme, Teva Pharmaceuticals, Theravance, UK National Health Service; compenso per conferenze/incarichi come relatore da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, Kyorin, Mylan, Mundipharma, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi-Genzyme, Teva Pharmaceuticals; pagamento per lo sviluppo di materiale educativo da Mundipharma, Novartis; pagamento per le spese di viaggio/alloggio/riunione da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, Mylan, Novartis, Thermofisher; finanziamento per l'arruolamento dei pazienti o il completamento della ricerca da Novartis; azioni/opzioni su azioni da AKL Research and Development Ltd che produce fitofarmaci; possiede il 74% dell'impresa sociale Optimum Patient Care Ltd (Australia e Regno Unito) e il 74% di Observational and Pragmatic Research Institute Pte Ltd (Singapore); ed è peer reviewer per i comitati di sovvenzione del programma Efficacy and Mechanism Evaluation e Health Technology Assessment. Nessuna dichiarazione (J. B., Y. S. C., E. S. H., R. B. M.).

L'International Severe Asthma Registry (ISAR) è condotto da Optimum Patient Care Global Ltd e co-finanziato da AstraZeneca plc e Optimum Patient Care Global Ltd. Il comitato direttivo dell'ISAR comprende 43 esperti nel campo dell'asma grave che contribuiscono o hanno accettato di fornire dati all'ISAR. AstraZeneca plc ha quattro membri nel comitato direttivo dell'ISAR. Tutti i Paesi che prendono parte all'ISAR hanno un voto ciascuno quando selezionano i principali progetti di ricerca globali e prioritari annuali e AstraZeneca plc ha un solo voto. Optimum Patient Care Global Ltd è responsabile della gestione del database e dell'elaborazione e analisi dei dati e detiene il voto decisivo in caso di nodi irrisolti.

Ruolo dello sponsor: OPC e AstraZeneca co-sponsorizzano l'iniziativa ISAR, ma solo i membri del comitato direttivo ISAR hanno avuto un ruolo nella progettazione dello studio e nella raccolta e analisi dei dati e preparazione del manoscritto.

Altri contributi: Le seguenti persone hanno contribuito in modo sostanziale all'International Severe Asthma Registry.

Italia: Concetta Sirena, PhD; Database basato sul web per l'asma grave: Philip Bardin, PhD, Jeff Bowden, BM, BS Li Ping Chung, MBBS (Hons), PhD, Belinda Cochrane, BMedSc, MBBS (Hons), MD, Jeffrey Garrett, MBChB, Lata Jayaram, MBChB, PhD, Christine Jenkins, AM, MD, Connie Katelaris, MBBS, PhD, Gregory Katsoulotos, BSc (Med), MBBS (Hons), PhD, Mariko Koh Siyue, MBBS, FCCP, Vicky Kritikos, PhD, David Langton, MD, Peter Middleton, MBBS (Hons), BSc (Med), PhD, Heather Powell, MMedSci, Helen Reddel, MBBS, PhD, Paul Reynolds, MBBS, PhD, Janet Rimmer, MBBS (Hons), MD, John Upham, PhD, Peter Wark, BMed, PhD, Ian Yang, MBBS, PhD, Elaine Yap, MBChB; Stati Uniti: Margo Brown, BS, Jessica Madrid, BS, Christena Kolakowski, MS, Joy Zimmer, BS.

Informazioni aggiuntive: La e-Appendice, e-Figure ed e-Tabelle sono reperibili nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373.
- Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management—a GINA pocket guide for health professionals, V2.0 April 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Accessed January 2, 2020.
- Caminati M, Senna G. Uncontrolled severe asthma: starting from the unmet needs. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(2):175-177.
- Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, et al. Clinical and economic burden of severe asthma: a French cohort study. *Respir Med*. 2018;144:42-49.
- Gupta RP, Mukherjee M, Sheikh A, Strachan DP. Persistent variations in national asthma mortality, hospital admissions and prevalence by socioeconomic status and region in England. *Thorax*. 2018;73(8):706-712.
- Majeed H, Moore GWK. Influence of the Scandinavian climate pattern on the UK asthma mortality: a time series and geospatial study. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020822.
- Sinharoy A, Mitra S, Mondal P. Socioeconomic and environmental predictors of asthma-related mortality. *J Environ Public Health*. 2018;9389570.
- Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4):pii 1800703.
- Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(3):pii 1700765.
- Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73(2):116-124.
- Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*. 2019;74(2):273-283.
- Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: a pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J*. 2019;12(1):100007.
- Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17(2):74-80.
- Hansen CL, Baelum J, Skadhaug L, et al. Consequences of asthma on job absenteeism and job retention. *Scand J Public Health*. 2012;40(4):377-384.
- Hiles SA, Harvey ES, McDonald VM, et al. Working while unwell: workplace impairment in people with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(6):650-662.
- World Health Organization. Asthma: WHO's role and activities. <https://www.who.int/respiratory/asthma/activities/en/>. Accessed January 2, 2020.
- Global Asthma Network. The Global Asthma Report: 2018 update. <http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018%20EMBARGOED.pdf>. Accessed January 2, 2020.
- Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM. British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax*. 2010;65(9):787-794.
- Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One*. 2014;9(7):e102987.
- McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology*. 2019;24(1):37-47.
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics: the Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-1732.
- Korn S, Hübner M, Hamelmann E, Buhl R. The German severe asthma registry [in German]. *Pneumologie*. 2012;66(6):341-344.
- Vennema MDC, Pérez De Llano L, Bardagi S, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry—some new approaches. *J Asthma*. 2012;49(4):416-422.
- Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1462-1468.
- Kim MH, Kim SH, Park SY, et al. Characteristics of adult severe refractory asthma in Korea analyzed from the Severe Asthma Registry. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):43-54.
- ISAR Study Group. International Severe Asthma Registry (ISAR): mission statement. *Chest*. 2020;157(4):805-814.
- Bulathsinhala L, Eelangovan N, Heaney LG, et al. Development of the International Severe Asthma Registry (ISAR): a modified Delphi study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):578.e2-588.e2.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention—updated 2018. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. Accessed January 2, 2020.
- Luskin AT, Antonova EN, Broder MS, Chang EY, Omachi TA, Ledford DK. Health care resource use and costs associated with possible side effects of high oral corticosteroid use in asthma: a claims-based analysis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:641-648.
- Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):110.e7-116.e7.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-907.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6(suppl 16):5-40.
- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies—American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-1218.

35. Jun-ho B. South Korea officially an aged society just 17 years after becoming aging society. Hankyoreh. August 28, 2018. http://english.hani.co.kr/arti/english_edition/e_national/859608.html. Accessed January 2, 2020.
36. Douwes J, Brooks C, van Dalen C, Pearce N. Importance of allergy in asthma: an epidemiologic perspective. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):434-444.
37. Jung SJ, Park SH, Choi EK, et al. Beneficial effects of Korean traditional diets in hypertensive and type 2 diabetic patients. *J Med Food.* 2014;17(1):161-171.
38. Park SY, Jung H, Kim JH, et al. Longitudinal analysis to better characterize asthma-COPD overlap syndrome: findings from an adult asthma cohort in Korea (COREA). *Clin Exp Allergy.* 2019;49(5):603-614.
39. Park M, Luo S, Kwon J, et al. Effects of air pollution on asthma hospitalization rates in different age groups in metropolitan cities of Korea. *Air Qual Atmos Health.* 2013;6(3). <https://doi.org/10.1007/s11869-013-0195-x>. Accessed January 2, 2020.
40. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2226-2235.
41. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* 2018;52(4):pii 1800936.
42. National Institute for Health and Care Excellence. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma: technology appraisal guidance [TA565]. www.nice.org.uk/guidance/ta565. Accessed January 2, 2020.
43. National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma: technology appraisal guidance [TA431]. www.nice.org.uk/guidance/ta431. Accessed January 2, 2020.
44. British Thoracic Society. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>. Accessed January 2, 2020.
45. Chiu KC, Boonsawat W, Cho SH, et al. Patients' beliefs and behaviors related to treatment adherence in patients with asthma requiring maintenance treatment in Asia. *J Asthma.* 2014;51(6):652-659.
46. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J.* 2019;53(1):pii 1800928.
47. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes: how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):901-908.
48. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond).* 2018;18(suppl 2):s36-s40.
49. Kallieri M, Papaioannou AI, Papatheanasiou E, Ntontsi P, Papiris S, Loukides S. Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma: a real life study. *Postgrad Med.* 2017;129(6):598-604.
50. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-811.
51. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy.* 2018;73(2):490-497.
52. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549-556.
53. Li G, Sajobi TT, Menon BK, et al. Registry-based randomized controlled trials: what are the advantages, challenges, and areas for future research? *J Clin Epidemiol.* 2016;80:16-24.

Studio longitudinale della funzione respiratoria in rapporto al fenotipo e al genotipo nella Discinesia Ciliare Primaria

La Discinesia Ciliare Primaria (DCP) è caratterizzata da una notevole variabilità nella gravità e progressione della

malattia polmonare.¹⁻³ Pochi studi hanno correlato la progressione della funzione respiratoria al difetto ultrastrutturale sottostante.^{4,5} Noi abbiamo studiato l'evoluzione della spirometria in rapporto all'età per identificare associazioni tra difetti ultrastrutturali, mutazioni geniche, BMI⁶ e infezioni batteriche delle vie aeree in uno studio longitudinale di pazienti adulti e pediatrici con DCP.

Metodi

In tutti i partecipanti era stata confermata la diagnosi di DCP, posta utilizzando procedure standard.⁷ In particolare, abbiamo testato 35 geni che causano la DCP, mediante sequenziamento in parallelo (next generation sequencing), e determinato lo stato di portatore nei genitori per confermare che le mutazioni della DCP dimostrate nei pazienti fossero bialleliche. Per confermare i difetti del braccio interno di dineina (IDA) sono state eseguite due valutazioni ciliari.⁸ Lo studio prevedeva due visite all'anno per un massimo di 10 anni (2008-2018). A ogni visita di follow-up, venivano ottenuti campioni di espettorato o di aspirato faringeo per le analisi microbiologiche e veniva eseguito l'esame spirometrico. I valori di FEV₁, FVC, FEV₁/FVC e del flusso espiratorio forzato tra il 25 e il 75% della FVC (FEF₂₅₋₇₅) espressi in z score erano cal-

colati dai valori di riferimento della Global Lung Function Initiative.⁹ Nei pazienti di età ≤ 18 anni, venivano calcolati anche i valori del BMI in z score.¹⁰

A causa del loro numero ridotto, i pazienti con difetto IDA (n = 3) e con ridotta generazione delle ciglia multiple mobili (n = 1 con mutazioni nel gene CCNO) sono stati esclusi dall'analisi statistica.

Per valutare le associazioni longitudinali dei gruppi di difetto ciliare o di genotipo con le caratteristiche cliniche e per studiare gli effetti su di esse delle infezioni batteriche erano utilizzati modelli lineari a effetti misti. Venivano, inoltre, eseguiti confronti multipli tra i gruppi. Per esaminare l'associazione tra prevalenza di patogeni respiratori ed età venivano utilizzate equazioni di stima generalizzate.

Risultati

Sono stati arruolati 135 pazienti di età ≥ 5 anni, che sono stati sottoposti complessivamente a 1.155 visite, in media 9 visite per paziente (range: 2-20); 24 pazienti hanno completato le 20 visite previste dallo studio e 22 bambini sono diventati adulti durante il periodo di follow-up. Il follow-up medio è stato di 5 anni (range: 1-10 anni). Nell'81% dei pazienti sono state identificate le mutazioni responsabili della DCP.

Le caratteristiche dei pazienti in condizioni basali sono mostrate nella Tabella 1. In particolare, all'arruolamento (Tabella 1), i bambini con alterazioni dell'apparato centrale (CA) avevano z score di BMI significativamente più bassi rispetto a quelli con normale ultrastruttura alla microscopia elettronica (EM Normale). Gli z score dei parametri spirometrici differivano significativamente tra i gruppi ultrastrutturali, con valori più bassi nei gruppi con IDA/CA/disorganizzazione microtubulare (MTD) e CA. Inoltre, la spirometria era significativamente migliore nei bambini rispetto agli adulti (p < 0,0001 per tutti i parametri). Nella Tabella 2 vengono riportati i trend medi dei parametri spirometrici in ciascun gruppo

di difetto ultrastrutturale (significativamente inferiori per quasi tutti nel gruppo IDA/CA/MTD).

Nell'intera coorte si osservava un decremento medio annuale, espresso in z score, dello 0,89% (ES = 0,11; p < 0,0001) per il FEV₁ e dello 0,70% (ES = 0,09; p < 0,0001) per la FVC.

Per valutare le correlazioni genotipo-fenotipo, abbiamo considerato solo i pazienti con mutazioni bialleliche nei geni *DNAH5* (n = 20), *DNAH11* (n = 23) e dell'insieme dei soggetti con mutazioni nei geni *CCDC39* e *CCDC40*, la cui numerosità era sufficiente per una analisi statistica significativa. In tal modo, è stato possibile documentare valori spirometrici più bassi all'arruolamento e il loro più rapido declino nel gruppo di pazienti con mutazioni in *CCDC39* e *CCDC40*. Non si osservavano, invece, differenze significative tra i soggetti con mutazioni in *DNAH5* e *DNAH11*.

Nei bambini, si evidenziava una correlazione statisticamente significativa tra la variazione nel tempo dei valori (espressi in z score) di BMI e di FEV₁ (r = 0,41; p = 0,001), FVC (r = 0,48; p < 0,0001) e FEF₂₅₋₇₅ (r = 0,26; p = 0,038).

TABELLA 1] Caratteristiche demografiche e cliniche

Bambini	Tutti (n = 66)	ODA/IDA (n = 16)	IDA/CA/MTD (n = 14)	CA (n = 8)	ODA (n = 9)	EM Normale (n = 16)
Età alla diagnosi, aa	9,78 ± 4,44	10,24 ± 5,65	9,08 ± 4,30	9,93 ± 2,80	8,03 ± 4,63	10,64 ± 3,64
Età all'arruolamento, aa	10,24 ± 3,78	11,06 ± 4,71	9,62 ± 3,60	9,93 ± 2,80	8,69 ± 3,80	10,86 ± 3,03
Funzione polmonare e BMI all'arruolamento^a						
FEV ₁ z-score	-0,62 ± 1,29	-0,05 ± 1,43	-1,29 ± 0,82	-1,62 ± 1,02	-0,25 ± 1,03	-0,23 ± 1,23
FVC z-score	-0,10 ± 1,20	0,32 ± 1,29	-0,22 ± 0,80	-1,17 ± 1,16	-0,24 ± 1,27	0,22 ± 1,06
FEV ₁ /FVC z-score	-0,78 ± 1,25	-0,58 ± 1,11	-1,64 ± 1,01	-0,76 ± 1,22	0,13 ± 1,07	-0,67 ± 1,22
FEF ₂₅₋₇₅ z-score	-1,16 ± 1,39	-0,64 ± 1,38	-2,11 ± 1,12	-2,01 ± 1,00	-0,09 ± 1,05	-0,92 ± 1,21
BMI z score	0,10 ± 1,35	0,21 ± 1,19	-0,20 ± 0,95	-0,76 ± 2,09	0,48 ± 1,42	0,44 ± 0,94
Adulti						
	Tutti (n = 69)	ODA/IDA (n = 17)	IDA/CA/MTD (n = 19)	CA (n = 6)	ODA (n = 16)	EM Normale (n = 10)
Età alla diagnosi e all'arruolamento, aa	34,33 ± 10,58	35,62 ± 13,09	35,15 ± 8,05	39,25 ± 5,00	34,53 ± 10,99	30,12 ± 8,49
Funzione polmonare e BMI all'arruolamento^b						
FEV ₁ z-score	-2,32 ± 1,69	-1,96 ± 1,71	-3,72 ± 1,28	-2,33 ± 1,02	-1,90 ± 1,31	-1,24 ± 1,44
FVC z-score	-1,46 ± 1,52	-1,38 ± 1,67	-2,36 ± 1,57	-1,38 ± 0,80	-1,04 ± 1,19	-0,91 ± 0,98
FEV ₁ /FVC z-score	-1,81 ± 1,25	-1,35 ± 1,08	-2,99 ± 0,73	-1,90 ± 0,89	-1,60 ± 0,93	-0,67 ± 1,18
FEF ₂₅₋₇₅ z-score	-2,51 ± 1,52	-1,95 ± 1,43	-3,94 ± 0,84	-2,62 ± 0,78	-2,23 ± 1,10	-1,25 ± 1,58
BMI, Kg/m ²	22,97 ± 3,48	22,78 ± 3,23	22,87 ± 3,97	22,31 ± 2,93	23,91 ± 3,50	22,37 ± 2,82
Tutti i pazienti						
	Tutti (n = 135)	CCDC39 e CCDC40 (n = 28)	DNAH5 (n = 20)	DNAH11 (n = 23)	Infezioni da PsA/ Altre infezioni	Non infetti
Funzione polmonare all'arruolamento^c						
FEV ₁ z-score	-1,49 ± 1,73	-1,38 ± 0,78	-0,07 ± 1,09	-0,23 ± 1,23	-1,88 ± 1,19/ -0,32 ± 1,34	-0,45 ± 1,06
FVC z-score	-0,80 ± 1,54	-0,28 ± 0,80	0,09 ± 1,25	0,22 ± 1,06	-1,22 ± 1,26/ 0,33 ± 1,21	-0,07 ± 0,94
FEV ₁ /FVC z-score	-1,31 ± 1,35	-1,67 ± 1,04	-0,20 ± 0,99	-0,67 ± 1,22	-1,24 ± 0,68/ -0,90 ± 1,32	-0,64 ± 1,18
FEF ₂₅₋₇₅ z-score	-1,85 ± 1,61	-2,20 ± 1,11	-0,34 ± 0,99	-0,92 ± 1,21	-2,36 ± 0,94/ -1,02 ± 1,39	-0,84 ± 1,39

I valori sono espressi come media ± DS. Alcuni risultati non statisticamente significativi non sono riportati. CA = apparato centrale; EM = microscopia elettronica; FEF₂₅₋₇₅ = flusso espiratorio forzato tra il 25 e il 75% del FVC; IDA = braccio interno di dineina; MTD = disorganizzazione microtubulare; ODA = braccio esterno di dineina; PsA = *Pseudomonas aeruginosa*.

^aNei bambini, FEV₁ z score: ODA/IDA vs CA: p = 0,004 e vs IDA/CA/MTD: p = 0,006; EM normale vs CA: p = 0,010 e vs IDA/CA/MTD: p = 0,019; ODA vs CA: p = 0,021 e vs IDA/CA/MTD: p = 0,045, FVC z score: ODA/IDA vs CA: p = 0,004; EM normale vs CA: p = 0,008, FEV₁/FVC z score: ODA vs IDA/CA/MTD: p = 0,049, FEF₂₅₋₇₅ z score: ODA vs IDA/CA/MTD: p = 0,032 e vs CA: p = 0,041, BMI z score: EM normale vs CA: p = 0,044. Assenza di differenze significative nell'età tra gruppi di ultrastruttura ciliare.

^bNegli adulti, FEV₁ z score: EM normale vs IDA/CA/MTD: p = 0,017, FVC z score: EM normale vs IDA/CA/MTD: p = 0,012; ODA vs IDA/CA/MTD: p = 0,009; ODA/IDA vs IDA/CA/MTD: p = 0,046, FEV₁/FVC z score: EM normale vs IDA/CA/MTD: p = 0,001; ODA/IDA vs IDA/CA/MTD: p = 0,020; ODA vs IDA/CA/MTD: p = 0,047, FEF₂₅₋₇₅ z score: EM normale vs IDA/CA/MTD: p = 0,002; ODA/IDA vs IDA/CA/MTD: p = 0,023; ODA vs IDA/CA/MTD: p = 0,050. Assenza di differenze significative nell'età e BMI tra gruppi di ultrastruttura ciliare.

^cIn tutti i pazienti, FEV₁ z score: CCDC39 e CCDC40 vs DNAH5: p = 0,010 e vs DNAH11: p = 0,023; DNAH5 vs DNAH11: p = non significativo; infezioni da PsA vs altre infezioni: p = 0,003; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo; infezioni da PsA vs non infetti: p = 0,008, FVC z score: DNAH5 vs DNAH11: p = non significativo; infezioni da PsA vs altre infezioni: p = 0,002; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo; Infezioni da PsA vs Non infetti: p = 0,019, FEV₁/FVC z score: CCDC39 e CCDC40 vs DNAH5: p = 0,011; CCDC39 e CCDC40 vs DNAH11: p = 0,028; DNAH5 vs DNAH11: p = non significativo; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo, FEF₂₅₋₇₅ z score: CCDC39 e CCDC40 vs DNAH5: p = 0,002; CCDC39 e CCDC40 vs DNAH11: p = 0,007; DNAH5 vs DNAH11: p = non significativo; infezioni da PsA vs altre infezioni: p = 0,017; infezioni da PsA vs non infetti: p = 0,009; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo.

I campioni di espettorato (97,4%) oppure ottenuti per aspirazione faringea delle secrezioni mucose (2,6%) per gli esami colturali erano prelevati in 981 delle 1.155 visite dello studio (84,9%). Pertanto, erano disponibili

in media 7 esami colturali per partecipante (range: 2-20). Considerando l'intera popolazione studiata, la prevalenza di colture positive per *Haemophilus influenzae* e per *Staphylococcus aureus* (SA) diminuiva con l'età

TABELLA 2] Trend medio dei parametri della funzione polmonare nel tempo in rapporto al difetto ultrastrutturale, genotipo e al gruppo di infezione

Ultrastruttura	FEV ₁ z-score ^a	FVC z-score ^b	FEV ₁ /FVC z-score ^c	FEF ₂₅₋₇₅ z-score ^d
ODA/IDA	-1,28 (-1,79/-0,76)	-0,76 (-1,25/-0,28)	-1,05 (-1,41/0,70)	-1,52 (-1,96/-1,08)
IDA/CA/MTD	-2,81 (-3,32/-2,30)	-1,50 (-1,99/-1,02)	-2,54 (-2,89/-2,18)	-3,31 (-3,75/-2,87)
CA	-1,83 (-2,62/-1,05)	-1,18 (-1,93/-0,44)	-1,29 (-1,84/-0,75)	-2,11 (-2,78/-1,44)
ODA	-1,38 (-1,97/-0,79)	-0,80 (-1,35/-0,24)	-1,13 (-1,54/-0,72)	-1,67 (-2,17/-1,16)
EM NORMALE	-0,55 (-1,12/0,03)	-0,11 (-0,65/0,44)	-0,76 (-1,16/-0,36)	-1,04 (-1,53/-0,54)
Genotipo				
<i>CCDC39</i> e <i>CCDC40</i>	-2,73 (-3,26/-2,19)	-1,33 (-1,81/-0,84)	-2,53 (-2,90/-2,16)	-3,29 (-3,76/-2,83)
<i>DNAH5</i>	-1,38 (-1,95/-0,82)	-0,79 (-1,31/-0,28)	-1,13 (-1,52/-0,73)	-1,66 (-2,15/-1,18)
<i>DNAH11</i>	-0,55 (-1,10/0,01)	-0,11 (-0,61/0,39)	-0,76 (-1,15/-0,38)	-1,04 (-1,51/-0,56)
Stato infettivo				
Infezioni da PsA	-2,77 (-3,28/-2,27)	-1,96 (-2,41/-1,52)	-1,90 (-2,29/-1,51)	-2,89 (-3,35/-2,43)
Altre infezioni	-1,23 (-1,66/-0,80)	-0,47 (-0,84/-0,09)	-1,33 (-1,66/-1,00)	-1,73 (-2,12/-1,34)
Non infetti	-1,13 (-1,64/-0,63)	-0,49 (-0,93/-0,04)	-1,19 (-1,58/-0,80)	-1,56 (-2,02/-1,10)

I valori sono espressi come media (95% CI). Alcuni risultati non statisticamente significativi non sono riportati. Si veda la legenda della Tabella 1 per le abbreviazioni.

^aFEV₁ z score: IDA/CA/MTD vs EM normale: p = 0,023; *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH5*: p < 0,0003; *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH11*: p < 0,0001; infezioni da PsA vs altre infezioni: p < 0,0001; infezioni da PsA vs non infetti: p < 0,0001; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo.

^bFVC z score: *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH5*: p = 0,035; *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH11*: p = 0,0009; infezioni da PsA vs altre infezioni: p < 0,0001; infezioni da PsA vs non infetti: p < 0,0001; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo.

^cFEV₁/FVC z score: IDA/CA/MTD vs EM normale: p = 0,011; IDA/CA/MTD vs ODA/IDA: p = 0,032; IDA/CA/MTD vs ODA: p = 0,042; *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH5*: p < 0,0001; *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH11*: p < 0,0001; infezioni da PsA vs altre infezioni: p = 0,029; infezioni da PsA vs non infetti: p = 0,012; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo.

^dFEF₂₅₋₇₅ z score: IDA/CA/MTD vs EM normale: p = 0,008; IDA/CA/MTD vs ODA/IDA: p = 0,036; *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH5*: p < 0,0001; *CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH11*: p < 0,0001; infezioni da PsA vs altre infezioni: p = 0,0002; infezioni da PsA vs non infetti: p < 0,0001; altre infezioni vs non infetti: p = non significativo.

(p < 0,005 e p < 0,015, rispettivamente), ma aumentava (p < 0,0001) quella per *Pseudomonas aeruginosa* (PsA). Fino ai 9 anni di età, i patogeni più comuni erano SA e *H influenzae*, dai 10 ai 14 anni di età SA era ancora frequentemente isolato, ma da allora in poi l'agente patogeno dominante era PsA.

PsA era isolato in 84 pazienti: 19 dei 33 (57%) con difetto del braccio esterno e interno di dineina (ODA/IDA), 24 dei 33 (72%) con difetto IDA/CA/MTD, 10 dei 14 (71%) con difetto CA, 13 dei 25 (52%) con difetto ODA e 18 dei 26 (69%) con ultrastruttura normale, senza differenze significative nella prevalenza dell'infezione tra i gruppi.

I bambini con infezione da PsA all'arruolamento avevano valori significativamente ridotti di FEV₁, FVC e FEF₂₅₋₇₅, espressi in z score, rispetto ai non infetti o con altre infezioni; gli ultimi due gruppi non differivano tra loro.

Inoltre, si osservava un declino significativamente più rapido dei valori (espressi in z score) di FEV₁ (p = 0,025), FVC (p = 0,042) e FEF₂₅₋₇₅ (p = 0,027) nei 92 pazienti con colture batteriche dell'espettorato positive rispetto ai 39 soggetti con colture negative. Tale differenza era più marcata nei pazienti con infezione da PsA rispetto ai gruppi di non infetti o con altra infezione, che presentavano una evoluzione della funzione respiratoria simile.

Discussione

Noi abbiamo mostrato che il deterioramento della spirometria era correlato alla ultrastruttura ciliare (peggiore nei gruppi con difetto di IDA/CA/MTD e CA), al genotipo (*CCDC39* e *CCDC40* vs *DNAH5* e *DNAH11*) e all'infezione delle vie aeree (peggiore con PsA).

Abbiamo esteso il report di Davis e coll.,⁵ che aveva documentato un declino della spirometria significativamente più elevato nel gruppo con difetto di IDA/CA/MTD rispetto agli altri gruppi di pazienti. Inoltre, i partecipanti al nostro studio con mutazioni bialleliche in *CCDC39* o *CCDC40* avevano la peggiore evoluzione della spirometria, mentre la più favorevole si osservava nei pazienti con mutazioni bialleliche principalmente nel *DNAH11*.

Abbiamo trovato che nei bambini i valori del BMI, espressi in z score, erano direttamente correlati con la spirometria. È difficile determinare l'esistenza di una relazione di causa-effetto tra variazioni nella spirometria e nel BMI. Infatti, la funzione polmonare scadente con l'aumento del lavoro respiratorio potrebbe influenzare l'accrescimento e l'insufficiente apporto di nutrienti potrebbe compromettere lo sviluppo polmonare e incrementare la suscettibilità alle infezioni,⁶ ma entrambe potrebbero anche essere correlate a un fattore avverso sottostante, proprio della DCP.

Come è stato osservato in uno studio precedente,⁵ la prevalenza di specifici micro-organismi non differiva in rapporto al difetto ultrastrutturale. Tuttavia, i bambini che sono stati infettati con PsA avevano una spirometria significativamente peggiore al momento dell'arruolamento, il che implica che l'infezione da PsA può essere un marker per un paziente che già sta male, piuttosto che responsabile dell'aumento della gravità della malattia.

Il nostro studio presenta alcuni punti deboli. Il primo è che se avessimo utilizzato l'attuale pannello di 40 geni, anziché il pannello di 35 geni, avremmo potuto identificare più mutazioni e quindi eseguire ulteriori analisi. In secondo luogo, la dimensione dei sottogruppi genetici era piccola e molti di essi erano così piccoli da precludere un'analisi significativa.

Nonostante queste limitazioni, sapere che i pazienti con difetto IDA/CA/MTD o con mutazioni bialleliche nei geni *CCDC39* e *CCDC40* hanno una prognosi peggiore dovrebbe allertare i medici e indurli a essere più aggressivi nel trattamento di questi gruppi di pazienti.

Al contrario, sapere che la funzione polmonare nelle mutazioni bialleliche del *DNAH11* è meno compromessa potrebbe essere rassicurante per i pazienti quando viene comunicata loro la diagnosi. I nostri dati sugli effetti dell'infezione con PsA suggeriscono fortemente che le prime infezioni dovrebbero essere trattate con terapia eradicante e che sono necessari studi controllati randomizzati per accertare il trattamento ottimale nella DCP.

Massimo Pifferi, MD, PhD

Andrew Bush, MD

Francesca Mariani, MD

Martina Piras, Biol Sc

Angela Michelucci, Biol Sc

Angela Cangiotti, MD, PhD

Maria Di Cicco, MD

Maria Adelaide Caligo, Biol Sc

Mario Miccoli, PhD

Attilio L. Boner, MD

Diego Peroni, MD

AFFILIAZIONI: Dipartimento di Pediatria (Drs Pifferi, Mariani, Di Cicco, Peroni e Ms Piras), Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia; Imperial College and Royal Brompton Hospital (Dr Bush), Londra, Inghilterra; Laboratorio di Genetica Molecolare (Mss Michelucci e Caligo), Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia; Unità di Microscopia Elettronica (Dr Cangiotti), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona, Ancona, Italia; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale (Dr Miccoli), Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia; e Dipartimento di Pediatria (Dr Boner), Università di Verona, Verona, Italia.

SUPPORTO FINANZIARIO: La ricerca è stata finanziata dall'Associazione Italiana Discinesia Ciliare Primaria - Sindrome di Kartagener.

CORRISPONDENZA: Massimo Pifferi, MD, PhD, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, via Roma 67, 56126 Pisa, Italia; e-mail: m.pifferi@med.unipi.it

Ringraziamenti

Contributo degli autori: Tutti gli autori si assumono la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza dell'analisi dei dati. M. Pifferi, A. B. e A. L. B. hanno progettato lo studio, analizzato tutti i dati e scritto il manoscritto. F. M., M. Piras, A. C., A. M. e M. D. C. hanno raccolto i dati sperimentali e hanno contribuito alla valutazione dei dati. M. M. ha eseguito le analisi statistiche e ha contribuito alla valutazione dei dati. M. A. C. e D. P. hanno contribuito all'interpretazione dei dati e hanno contribuito alla stesura del manoscritto per gli importanti contenuti intellettuali. Tutti gli autori hanno approvato la versione del manoscritto da presentare.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Nessuna dichiarazione.

Altri contributi: Ringraziamo i pazienti con DCP e/o i loro genitori per la partecipazione allo studio. Esprimiamo, inoltre, la nostra gratitudine a Letizia Andolfi, Presidente, Gaspare Di Maria, Palmira Fraschilla, Alessia Donnini ed Emiliano Urso, Membri del Consiglio Direttivo della Associazione Italiana Discinesia Ciliare Primaria - Sindrome di Kartagener per il costante supporto alla nostra ricerca. Questo lavoro è stato generato all'interno della rete di riferimento europea per le malattie respiratorie rare (ERN-LUNG).

Bibliografia

1. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1262-1268.
2. Frija-Masson J, Bassinet L, Honoré I, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2017;72(2):154-160.
3. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):316-324.
4. Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ, et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J.* 2016;48(2):441-450.
5. Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, et al. Primary ciliary dyskinesia: longitudinal study of lung disease by ultrastructure defect and genotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(2):190-198.
6. Goutaki M, Halbeisen FS, Spycher BD, et al. Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir J.* 2017;50(6):1701659.
7. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601090.
8. O'Callaghan C, Rutman A, Williams GM, Hirst RA. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *Eur Respir J.* 2011;38(3):603-607.
9. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-1343.
10. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat.* 2002;11(246):1-190.

Modello di previsione individualizzata per andamento della funzione polmonare a lungo termine e rischio di sviluppare BPCO nella popolazione generale

Wenjia Chen, PhD; Don D. Sin, MD; J. Mark FitzGerald, MD; Abdollah Safari, PhD; Amin Adibi, MSc; Mohsen Sadatsafavi, PhD

PREMESSA: La previsione della funzionalità polmonare a lungo termine consentirà l'identificazione di individui con alto rischio di sviluppare BPCO, nonostante l'andamento del declino della curva vari notevolmente tra gli individui. Questo studio ha considerato lo sviluppo e la convalida di un modello di previsione individualizzato dell'andamento della funzionalità polmonare e del rischio di limitazione del flusso delle vie aeree nella popolazione generale.

METODI: I dati sono stati ottenuti dalla coorte Framingham Offspring, che comprendeva 4.167 partecipanti di età superiore a 20 anni e che avevano almeno due esami spirometrici validi. Il risultato principale è stato un FEV₁ pre-broncodilatatore; il secondario, un rischio di limitazione del flusso delle vie aeree (definito come FEV₁/FVC più basso del limite inferiore di normalità). Sono stati sviluppati modelli di regressione a effetti misti per la previsione individualizzata ed è stato utilizzato un algoritmo di apprendimento automatico per determinare i predittori essenziali. Il modello è stato convalidato in due grandi coorti multicentriche indipendenti (rispettivamente n = 2.075 e 12.913).

RISULTATI: Con 20 predittori comuni, il modello ha mostrato il 79% di variazione del declino in FEV₁ nella coorte di derivazione. In due set di dati di convalida, il modello presentava un basso errore nella previsione del declino del FEV₁ (range della radice dell'errore quadratico medio, 0,18-0,22 L) e un alto potere discriminante nel predire il rischio di limitazione del flusso delle vie aeree (intervallo della statistica C, 0,86-0,87). Questo modello è stato realizzato con un'applicazione su un sito web liberamente accessibile, che consente la previsione basata su set di predittori flessibili (<http://resp.core.ubc.ca/ipress/FraminghamFEV1>).

CONCLUSIONI: La previsione individualizzata è un modello accurato per prevedere l'andamento della funzione polmonare a lungo termine e il rischio di limitazione del flusso delle vie aeree nella popolazione generale. Questo modello consente l'identificazione di individui a più alto rischio di BPCO, che possono quindi essere sottoposti a terapie preventive.

CHEST Edizione Italiana 2020; 2:38-48

PAROLE CHIAVE: limitazione del flusso delle vie aeree; BPCO; FEV₁; FEV₁/FVC; funzione polmonare; modelli predittivi

PER L'EDITORIALE A COMMENTO SI VEDA PAGINA 2

ABBREVIAZIONI: LLN = limite inferiore di normalità; RMSE = radice dell'errore quadratico medio

AFFILIAZIONI: Dal Respiratory Evaluation Sciences Program (Drs Chen, Safari, Sadatsafavi e Sig. Adibi), Faculty of Pharmaceutical

Sciences, Division of Respiratory Medicine (Drs Sin e Sadatsafavi), Department of Medicine, The UBC Centre for Heart Lung Innovation, St. Paul's Hospital, Institute for Heart and Lung Health (Drs Sin, FitzGerald e Sadatsafavi), Division of Respiratory Medicine, Faculty of

La BPCO è caratterizzata da sintomi respiratori persistenti e dalla limitazione del flusso delle vie aeree dovuto ad anomalie delle vie aeree e/o alveolari, che sono spesso causate da esposizione a particelle o gas nocivi.¹ Una diagnosi formale di BPCO si basa sulla spirometria, una misura riproducibile e oggettiva della limitazione del flusso delle vie aeree.² Il FEV₁, una misura spirometrica ampiamente utilizzata, si riduce quando le vie aeree si rimodellano o si determina un enfisema polmonare.²

Nel paradigma tradizionale della BPCO, la funzione polmonare raggiunge generalmente il suo picco quando un individuo ha un'età compresa tra i 20 e 25 anni, momento in cui la funzione polmonare inizia una graduale discesa; il ritmo di tale declino è accelerato dall'invecchiamento e dal fumo.^{3,4} Tuttavia, l'andamento della funzione polmonare che porta alla BPCO varia notevolmente da individuo a individuo.^{5,6} Da un lato, le persone che hanno una bassa funzionalità polmonare in giovane età potrebbero sviluppare una limitazione persistente del flusso delle vie aeree nonostante un declino funzionale normale o quasi normale; al contrario, le persone con volume polmonare massimo

normale o quasi normale in giovane età, possono incorrere in un declino accelerato della funzione a causa dei fattori di rischio (per esempio, fumo, fattori genetici) e sviluppare nel tempo una persistente limitazione del flusso delle vie aeree.

Per i pazienti a cui è stata formalmente diagnosticata la BPCO, sono disponibili più modelli di predittività a scopi prognostici.^{7,8} Per la popolazione in generale, tuttavia, ci sono pochi strumenti predittivi convalidati per fornire informazioni prognostiche su chi svilupperà (o meno) la BPCO.⁹ L'obiettivo del presente studio è quello di sviluppare e convalidare uno strumento personalizzato per prevedere i cambiamenti del FEV₁ pre-broncodilatatore a 20 anni e per determinare il rischio di limitazione del flusso delle vie aeree per la popolazione generale non affetta da BPCO. Sebbene la definizione ufficiale di ostruzione persistente del flusso delle vie aeree si basi sul FEV₁ post-broncodilatatore, nel contesto dell'identificazione di individui ad alto rischio nella popolazione generale, il valore del pre-broncodilatatore può essere un indizio accettabile per una valutazione diagnostica più rigorosa per la BPCO.^{10,11}

Pazienti e metodi

Seguendo le raccomandazioni del Transparent Reporting of a Multivariate Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis,¹² abbiamo sviluppato e convalidato un modello di previsione del rischio personalizzato per il declino a 20 anni del FEV₁ e il rischio di limitazione del flusso delle vie aeree.

Modalità di studio e partecipanti

Coorti di derivazione: La coorte Framingham Offspring¹³ ha seguito 5.124 partecipanti (età, 0-70 anni) tra il 1971 e il 2014. Questi partecipanti erano i discendenti della popolazione del Framingham Heart Study di Framingham, Massachusetts. Le misurazioni spirometriche sono state ottenute al basale (1971-1975), all'anno 8 (1979-1982), 19

(1991-1995) e 23 (1996-1997). L'attuale studio si è concentrato sui partecipanti che avevano almeno 20 anni di età al basale e hanno avuto valide misurazioni spirometriche in due o più momenti diversi (e-Fig 1).

Coorti di validazione: Lo studio Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA; 1983-2018) era una coorte contemporanea con 5.115 partecipanti (età iniziale, 18-30 anni) provenienti da quattro grandi città degli Stati Uniti.¹⁴ Le misurazioni della spirometria sono state ottenute al basale di osservazione (1985-1986), all'anno 2 (1987-1988), 5 (1990-1991) e 20 (2005-2006). La coorte Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC; 1985-2016) era composta da 15.792 partecipanti di età ≥ 45 provenienti da quattro grandi comunità statunitensi.¹⁵ I dati spirometrici sono stati ottenuti al basale (1987-1989) e all'anno 3 (1990-1992). Per consentire confronti diretti con la coorte di Framingham, sono stati utilizzati solo i dati di soggetti di età compresa tra 20 e 65 anni.

Risultati

Il risultato primario era il FEV₁ pre-broncodilatatore. Il secondario era il rapporto tra FEV₁ pre-broncodilatatore e FVC, che è stato utilizzato per definire e prevedere la limitazione del flusso delle vie aeree. In tutti e tre gli studi, le misurazioni spirometriche sono state eseguite sulla base degli standard del National Heart, Lung and Blood Institute degli Stati Uniti, National Institutes of Health. La presenza di limitazione del flusso delle vie aeree è stata definita come FEV₁/FVC più basso del limite inferiore di normalità (LLN),¹⁶ con i valori di riferimento LLN calcolati dall'equazione per uso generale della US National Health and Nutrition Examination Survey III.¹⁷

Analisi statistica

Overview: La Figura 1 presenta un diagramma a blocchi di derivazione e di validazione del modello di previsione individualizzato. In breve, abbiamo prima identificato i predittori essenziali dei futuri valori FEV₁ nella coorte Framingham Offspring (coorte di derivazione) e costruito un modello lineare a effetti misti per prevedere il declino del FEV₁ nel

Medicine, e Center for Clinical epidemiology and Evaluation (Drs FitzGerald e Sadatsafavi), University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

Parte di questo articolo è stata presentata alla Conferenza internazionale 2018 dell'American Thoracic Society, 18-23 maggio 2018, San Diego, CA.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo studio è stato finanziato con una sovvenzione operativa dal Canadian Institutes of Health Research [n. 142238] e dal Genome Canada: Genome British Columbia. D. D. S. ha una Canada Research Chair in BPCO e detiene la De Lazzari Family Chair. M. S. riceve un supporto economico dal Canadian Institutes of Health Research e dalla Michael Smith Foundation for Health Research.

CORRISPONDENZA: Don D. Sin, MD, UBC Center for Heart Lung Innovation, St. Paul's Hospital, Room 166, 1081 Burrard St, Vancouver, BC, V6Z 1Y6 Canada; e-mail: don.sin@hli.ubc.ca

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.003>

CHEST 2020; 157(3):547-557

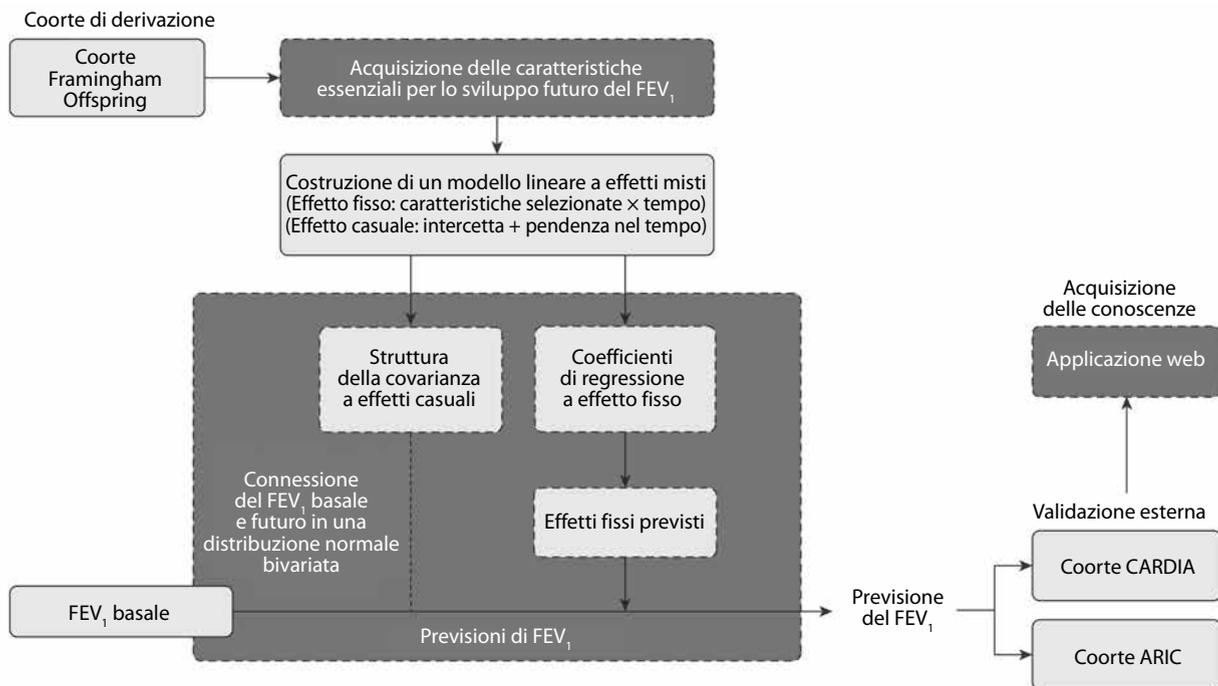


Figura 1 – Costruzione di un modello di diagramma a blocchi. ARIC = Atherosclerosis Risk In Communities; CARDIA = studio sul Coronary Artery Risk Development in Young Adults.

tempo. Il modello di previsione ha tenuto conto sia del declino medio del FEV₁ nella popolazione, sulla base di predittori selezionati (effetti fissi), sia della variazione del declino medio di ciascun individuo (effetti casuali). Successivamente abbiamo sviluppato un quadro statistico per prevedere il futuro FEV₁, basato sui coefficienti di regressione del modello predittivo, nonché la correlazione tra i valori al basale e futuri di FEV₁ (ottenuta da una struttura di covarianza degli effetti casuali). Infine, questo modello predittivo è stato convalidato in due grandi coorti esterne. Per migliorare la traduzione della *xknowledge*, il modello è stato implementato in un'applicazione basata su un sito web liberamente accessibile. Una descrizione dettagliata dei metodi statistici è fornita nelle e-Appendici da 1 a 4. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando la versione 3.4.1 del software R (R Foundation for Statistical Computing).

Modello di predittività del FEV₁: Un modello lineare a effetti misti è stato costruito per i valori del FEV₁ sulla base di un'estensione della metodologia del nostro precedente modello di predittività sviluppato per i pazienti con BPCO.⁷ In breve, questa analisi è stata un modello di valutazione del declino casuale del FEV₁, con intercetta random. La parte a effetto fisso del modello ha predetto i cambiamenti longitudinali del FEV₁ e la componente di effetto casuale ha modellato la variabilità tra individui (eterogeneità) sia nel FEV₁ al basale che nel suo tasso di declino nel tempo. È stato anche incluso un termine quadratico nel tempo per catturare la potenziale accelerazione nel declino della funzione polmonare in base all'età (e-Appendice 1).

I predittori considerati erano costituiti da 126 variabili riportate nelle misurazioni basali di Framingham (e-Appendice 2). Le variabili con valori mancanti > 10% sono state scartate (n = 13) e tutti gli altri dati mancanti sono stati imputati utilizzando un rigido algoritmo non parametrico (MissForest¹⁸). Sulla base dei dati osservati, questo algoritmo utilizza un modello di ramificazione casuale per prevedere e imputare simultaneamente dati continui e categoriali mancanti che potrebbero avere interazioni complesse e relazioni non lineari. Il set finale di predittori è stato selezionato automaticamente e simultaneamente utilizzando una regressione penalizzata dei minimi quadrati, chiamata Smoothly Clipped Absolute Deviation.¹⁹ Questa analisi di regressione applica una funzione di penalità per ridurre i coefficienti di regressio-

ne a 0 e identifica una combinazione lineare essenziale di predittori con i migliori compromessi tra capacità di adattamento (piccolo errore di previsione) e complessità del modello (non troppe variabili). Questo modello supera i limiti dei tradizionali metodi di selezione graduale nella gestione di strutture di dati complesse e correlate.¹⁹ Supera inoltre la regressione penalizzata comunemente utilizzata come il Least Absolute Shrinkage and Selection Operator²⁰ nella selezione di variabili significative senza creare eccessivi errori, in particolare nei risultati longitudinali continui.¹⁹ Una descrizione dettagliata della selezione delle variabili è fornita nell'e-Appendice 3.

La previsione dei futuri valori di FEV₁ era individualizzata al FEV₁ basale e (facoltativamente) ai precedenti valori di FEV₁, secondo le caratteristiche osservate dell'individuo. L'orizzonte di previsione era di 20 anni (e-Appendice 4).

Costruzione del modello FEV₁/FVC e previsione della limitazione del flusso delle vie aeree: Il rischio individualizzato di limitazione del flusso delle vie aeree è stato calcolato utilizzando il punteggio standard (comunemente indicato come punteggio z). Innanzitutto, è stato costruito un modello separato per FEV₁/FVC utilizzando la stessa struttura del modello FEV₁ ed è stata dedotta la previsione personalizzata dei futuri valori FEV₁/FVC. Successivamente abbiamo stimato la probabilità che il FEV₁/FVC previsto rientri nel LLN calcolando il suo punteggio z; quest'ultimo era la differenza tra il valore FEV₁/FVC previsto e il LLN diviso per la DS predetta. Infine, per migliorare l'accuratezza della previsione, sono state calcolate le probabilità previste utilizzando il ben consolidato metodo di ridimensionamento di Platt²¹ (e-Appendice 4).

Modello di validazione: Seguendo le raccomandazioni degli esperti,²² abbiamo valutato in modo completo le prestazioni di entrambi i modelli nei dataset di derivazione (Framingham) e di convalida esterna (CARDIA e ARIC). Innanzitutto, le prestazioni complessive del modello sono state esaminate utilizzando la variazione spiegata (R²) per il modello FEV₁ e il punteggio di Brier per il modello FEV₁/FVC. Il punteggio di Brier ha calcolato le differenze al quadrato tra i risultati binari effettivi e le probabilità previste, con 0 che indica un modello perfetto, fino a 0,25 che indica un modello non informativo che predice il risultato in modo casuale.²³ In secondo luogo, abbiamo valutato il modello

TABELLA 1] Stato della funzione polmonare e predittori selezionati per i cambiamenti in FEV₁

Caratteristiche	Coorte di derivazione		Coorte di validazione	
	Framingham (n = 4.167)	CARDIA (n = 2.075)	ARIC (n = 12.913)	
Follow-up, aa	19,9 ± 5,9	16,5 ± 6,6	3,0 ± 0,2	
FEV ₁ basale, L	3,2 ± 0,8	3,8 ± 0,8	2,9 ± 0,8	
Riduzione del FEV ₁ , mL/y	-22,3 ± 29,7	-24,6 ± 33,4	-47,1 ± 71,7	
Limitazione del flusso delle vie aeree basale	320 (8%)	191 (9%)	2,119 (16%)	
Età al basale, aa	37,0 ± 9,4	25,9 ± 2,9	54,1 ± 5,7	
Categoria dell'età di riferimento				
20-34 aa	1.839 (44%)	2.075 (100%)	0 (0%)	
35-49 aa	1.873 (45%)	0	3.451 (27%)	
50-64 aa	455 (11%)	0	9.462 (73%)	
Sesso femminile	2.160 (52%)	1.075 (52%)	7.066 (55%)	
Altezza al basale, cm	168,3 ± 9,4	172,2 ± 9,0	168,6 ± 9,3	
Abitudine al fumo al basale				
Mai fumato	2.638 (63%)	743 (36%)	7.139 (55%)	
Pack-year	12,5 ± 17,2	2,7 ± 5,3	15,9 ± 21,5	
Abitudine al bere al basale				
Vino, Bicchieri/settimana	1,5 ± 3,2	1,1 ± 2,4	0,5 ± 1,9	
Liquori/superalcolici, cicchetti/settimana	2,8 ± 5,2	1,1 ± 2,7	1,3 ± 4,1	
Indice alcolemico, oz/settimanale ^a	3,7 ± 4,9	2,6 ± 3,8	1,6 ± 3,6	
Sintomi respiratori di riferimento				
Utilizzo di broncodilatatore/aerosol				
No	4.126 (99%)	2.043 (98%)	12.904 (94%)	
Uso corrente	33 (0,8%)	32 (2%)	819 (6%)	
Uso passato	8 (0,2%)	NA	NA	
Dispnea da sforzo				
No	3.862 (93%)	1.807 (87%)	9.372 (73%)	
Sì, salire le scale o esercizio fisico intenso	277 (7%)	235 (11%)	3.082 (24%)	
Sì, passeggiata veloce o esercizio moderato	24 (1%)	29 (1%)	319 (2%)	
Sì, qualsiasi sforzo leggero	4 (0%)	4 (0%)	140 (1%)	
Tosse notturna o respiro sibilante				
No	4.131 (99%)	1.781 (86%)	11.477 (89%)	
Sì	34 (0,8%)	294 (14%)	1.436 (11%)	
Forse	2 (0,1%)	NA	NA	
Dati di laboratorio di riferimento				
Trigliceridi, mg/dL	95,0 ± 82,7	80,2 ± 58,1	131,9 ± 89,7	
Ematocrito, %	42,9 ± 3,8	43,1 ± 4,1	41,7 ± 3,9	
Albumina sierica, g/L	46,7 ± 3,3	46,9 ± 3,0	38,8 ± 2,6	
Globuline, g/L	26,0 ± 3,6	NA	NA	
Fosfatasi alcalina, IU/L	57,1 ± 16,5	50,5 ± 15,4	NA	
WBC, 10 ⁹ /L	6,2 ± 1,7	6,2 ± 1,8	6,1 ± 2,0	
Esami cardiaci di base				
Intervallo QRS, s/100	7,9 ± 0,8	NA	9,8 ± 1,3	

I dati sono presentati come media ± DS se non diversamente indicato. ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities; CARDIA = studio sul Coronary Artery Risk Development in Young Adults; NA = non disponibile.

^aL'indice alcolico è stato calcolato come 0,570 bevande alcoliche (bicchieri/settimana) + 0,444 birre (bicchieri/settimana) x 0,400 vino (bicchieri/settimana).

di calibrazione per la previsione del FEV₁ (cioè, la concordanza tra risultati osservati e previsioni) utilizzando due indicatori: la radice dell'errore quadratico medio (RMSE), che è direttamente correlata alla DS degli errori predetti (residuali) nelle stesse unità del FEV₁, e la probabilità di copertura, che è la proporzione dei valori di caduta del FEV₁ osservato, entro un intervallo di previsione del 95%. Per modelli FEV₁ ben calibrati, la RMSE nei set di dati esterni dovrebbe essere bassa e la probabilità di copertura dovrebbe essere vicina al 95%. Terzo, per la previsione della limitazione del flusso delle vie aeree, la discriminazione del modello è stata valutata utilizzando la statistica C (un valore compreso tra il 50 e il 100%, con valori più alti che indicano prestazioni migliori). Abbiamo anche disegnato dei box plot per confrontare le

previsioni tra quelle con e senza limitazione del flusso delle vie aeree e calcolato una pendenza di discriminazione come una differenza assoluta nella media delle previsioni tra i due gruppi.

Applicazione sul sito web: È stata sviluppata un'applicazione su un sito web liberamente accessibile per la previsione individualizzata a 20 anni dell'andamento del FEV₁ e del rischio della limitazione del flusso delle vie aeree (<http://resp.core.ubc.ca/ipress/FraminghamFEV1>). Non tutti i predittori nel modello principale potrebbero essere disponibili nel corso di un incontro clinico. Questa applicazione su sito web crea, in tempo reale, modelli personalizzati basati su un sottoinsieme flessibile di predittori individuali, disponibili durante la valutazione.

Risultati

Caratteristiche delle coorti

La Tabella 1 descrive le caratteristiche delle coorti di studio. L'ultima coorte Framingham Offspring comprendeva 4.167 partecipanti con un follow-up medio a 20 anni. Al basale, l'età media era di 37,0 anni; il 63% delle persone non aveva mai fumato e la media dei pack-year di fumo nell'intero campione è stata

di 12,5. Nelle coorti CARDIA e ARIC (follow-up medio, 17 e 3 anni), c'erano rispettivamente 2.075 e 12.913 partecipanti. I partecipanti a CARDIA erano più giovani dei partecipanti a Framingham e fumavano meno (età media, 25,9 anni; 36% di fumatori), mentre i partecipanti di ARIC erano più anziani (età media, 54,1 anni; 55% di fumatori).

Il FEV₁ medio al basale \pm DS nelle coorti di Framingham, CARDIA e ARIC era rispettivamente $3,2 \pm 0,8$ L, $3,8 \pm 0,8$ L e $2,9 \pm 0,8$ L. La percentuale di limitazione del flusso delle vie aeree al basale nelle coorti di Framingham, CARDIA e ARIC era dell'8, 9 e 16%.

TABELLA 2 Variabili utilizzate nel modello finale per la previsione dei futuri FEV₁ e FEV₁/FVC

Variabili	Predittori
Effetti fissi	
Caratteristiche demografiche	Età Categoria Sesso
Antropometriche	Altezza al quadrato
Laboratorio	Trigliceridi Ematocrito Albumina Globulina Fosfatasi alcalina WBC
ECG	Intervallo QRS
Assunzione di alcool	Vino Cocktail Indice alcolemico
Malattie e sintomi	Terapia con broncodilatatori inalatori Dispnea da sforzo Tosse/sibili notturni
Fumo di sigaretta	Pack-year cumulativi
Follow-up nel tempo	Follow-up annuale Follow-up al quadrato
Termini di interazione	Principali effetti \times anno Altezza ² \times sesso Sesso \times albumina Sesso \times dispnea Pack-year \times trigliceridi
Effetti casuali	Pendenza dell'intercetta nel tempo

Parametri del modello

Il modello finale includeva 20 predittori selezionati dalla macchina, inclusi età, sesso, altezza, assunzione di alcool, presenza di sintomi respiratori, alcuni test di laboratorio ed ECG, tutti misurati al basale (a tempo determinato); includeva inoltre il numero di pack-year di fumo (dipendente dal tempo). Inoltre, l'algoritmo ha selezionato diversi termini di interazione del primo ordine (Tabella 2). Anche il termine al quadrato dell'anno di osservazione è entrato nel modello con un piccolo coefficiente negativo, indicando una leggera accelerazione del declino del FEV₁ nel tempo. La correlazione tra intercette e pendenze casuali era $-0,32$, suggerendo che individui con valori più alti di FEV₁ al basale hanno registrato un declino più rapido. I coefficienti di regressione per i modelli di previsione FEV₁ e FEV₁/FVC sono presentati rispettivamente nelle e-Tabelle 1 e 2.

Validazione interna ed esterna

La Tabella 3 presenta le caratteristiche prestazionali del modello. Il modello FEV₁ ha evidenziato il 78,9% di variazione nei valori del follow-up nella coorte di derivazione e dall'88,4 al 90,6% nelle due coorti di validazione. La calibrazione era generalmente eccellente: RMSE era 0,286 L nella coorte di derivazione e da 0,182

TABELLA 3] Validità interna ed esterna dei modelli di previsione per FEV₁ e rischio di limitazione del flusso delle vie aeree

Variabili	Accuratezza della previsione personalizzata		
	Coorte di derivazione (FOS)	Coorte 1 di validazione (CARDIA)	Coorte 2 di validazione (ARIC)
Andamento FEV₁			
Prestazioni complessive			
R ² *a	0,789	0,884	0,906
Calibrazione ^b			
Radice dell'errore quadratico medio, ^b L	0,286	0,219	0,182
Probabilità copertura, ^b %	93,7%	97,1%	97,9%
Rischio di limitazione del flusso delle vie aeree (FEV₁/FVC meno che in LLN)			
Prestazioni complessive			
Punteggio di Brier ^c	0,093	0,064	0,034
Discriminazione ^d			
Statistiche C ^d	0,762	0,864	0,872
Curva della discriminazione ^d	0,190	0,166	0,084

FOS = coorte Framingham Offspring; LLN = limite inferiore di normalità. Si veda la legenda della Tabella 1 per la spiegazione delle altre abbreviazioni. *R² indica la proporzione di varianza spiegata dal modello di previsione. I valori sono compresi tra 0 e 1, con valori maggiori che indicano una migliore prestazione complessiva in termini sia di calibrazione che di discriminazione.

^bLa calibrazione si riferisce all'accordo tra i risultati osservati e le previsioni. La radice dell'errore quadratico medio si riferisce alla media quadratica delle differenze tra i valori predetti e quelli osservati (più è grande, migliore è la calibrazione); la probabilità di copertura si riferisce alla probabilità che i valori osservati siano coperti dall'intervallo di previsione del 95% (più è vicino al 95% migliore è la copertura).

^cIl punteggio di Brier misura le differenze al quadrato tra il risultato binario effettivo (limitazione del flusso delle vie aeree) e le probabilità predittive, che vanno da 0 (modello perfetto) a 0,25 (modello non informativo). Cattura sia gli aspetti di calibrazione che di discriminazione.

^dLa discriminazione si riferisce alla capacità della previsione di discriminare tra coloro che hanno e coloro che non hanno il risultato. La statistica C è uguale all'area sotto la curva caratteristica individuale, con il valore maggiore che indica un migliore potere discriminante. La pendenza di discriminazione indica le differenze assolute nelle medie dei rischi previsti per gli individui con e senza il risultato (limitazione del flusso delle vie aeree), con il valore maggiore che indica la migliore discriminazione.

a 0,219 L nelle due coorti di validazione, mentre l'intervallo di previsione del 95% copriva il 93,7% dei valori osservati nella coorte di derivazione e dal 97,1 al 98,0% nelle coorti di validazione. La Figura 2 mostra il FEV₁ medio previsto rispetto a quello osservato stratificato rispetto all'abitudine al fumo al basale nelle coorti di derivazione e di convalida.

Nella previsione del rischio futuro di limitazione del flusso delle vie aeree, il modello FEV₁/FVC aveva un punteggio di Brier di 0,09 nella coorte di derivazione e da 0,03 a 0,06 nelle coorti di convalida, suggerendo buone prestazioni complessive sia in discriminazione sia in calibrazione (Tabella 3). La statistica C per la presenza di ostruzione del flusso delle vie aeree era 0,76 nella coorte di derivazione e da 0,86 a 0,87 nelle coorti di convalida. La Figura 3 mostra le curve caratteristiche, evidenziando buone capacità dei modelli di discriminare il rischio di limitazioni del flusso delle vie aeree nei fumatori in queste coorti. Le previsioni erano ben separate tra gli individui con e quelli senza limitazione del flusso delle vie aeree, sia nei fumatori che nei non

fumatori (e-Fig 2); la pendenza di discriminazione (cioè, la differenza nei rischi previsti medi tra individui con e senza limitazione del flusso delle vie aeree) era 0,19 nella coorte di derivazione e da 0,08 a 0,17 nelle coorti di convalida.

Previsione esemplare

La Figura 4 presenta due previsioni esemplari. Il primo è un uomo di 35 anni che fuma 20 pack-year, nessun sintomo respiratorio e con funzionalità polmonare e altre caratteristiche che erano le medie della popolazione maschile della coorte Framingham Offspring (FEV₁ basale, 4,25 L; FEV₁/FVC, 0,85; altezza, 176,1 cm). Se l'uomo continua a fumare due pacchetti al giorno, il declino del suo FEV₁ predetto dovrebbe essere di -36,6 ml/anno nei prossimi 20 anni (FEV₁ all'anno 20, 3,52 L; intervallo di previsione del 95%, 2,80-4,23), con una probabilità del 14,6% di sviluppare una limitazione del flusso delle vie aeree nel follow-up a 20 anni (o all'età di 55 anni). Tuttavia, se l'uomo smette di fumare, il declino previsto del FEV₁ dovrebbe essere ridotto (a -29,3 ml/

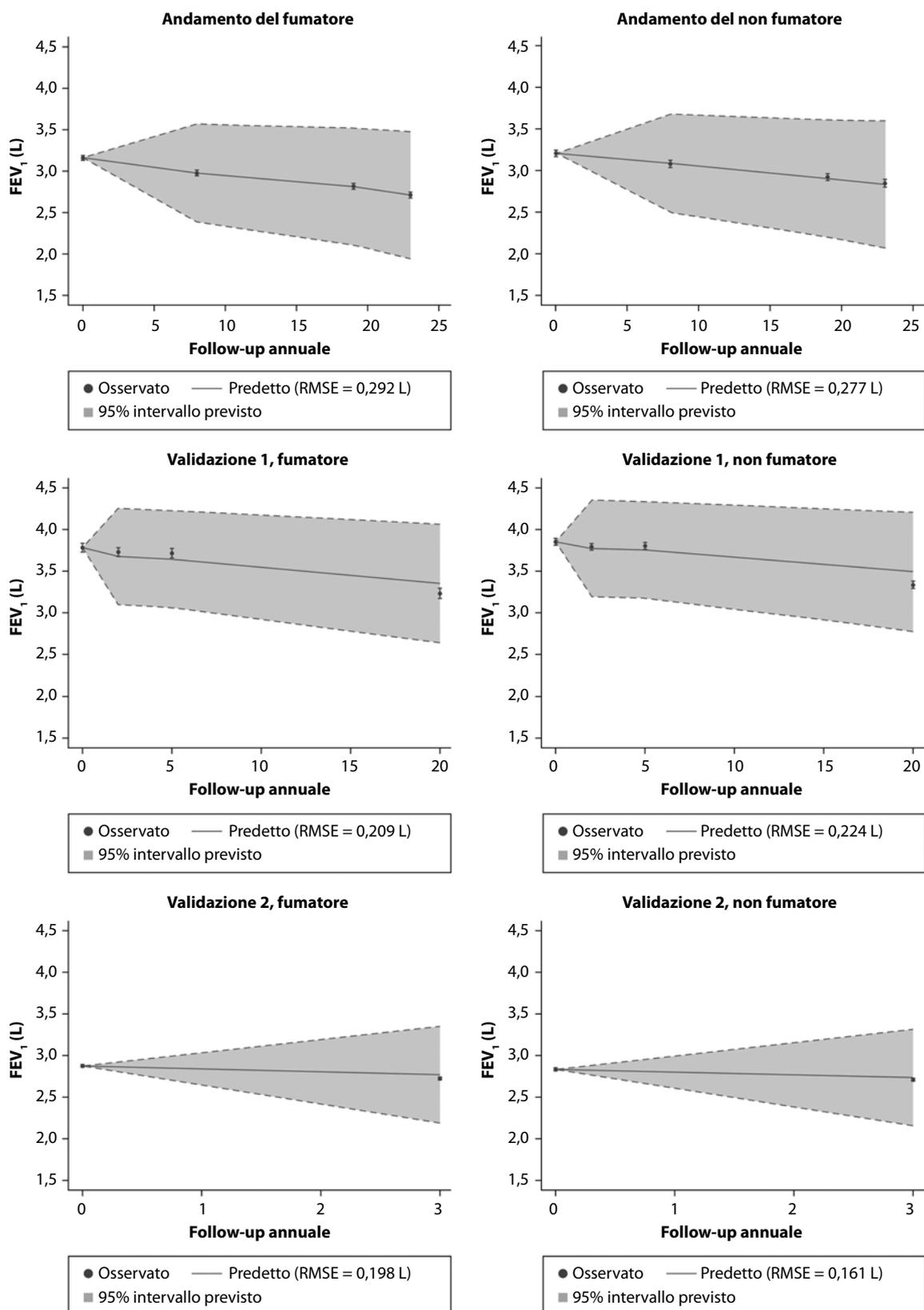


Figura 2 – Curve di validazione che confrontano i valori medi del FEV₁ previsto rispetto a quello osservato. In alto: validità interna nella coorte di derivazione (coorte Framingham Offspring) per non fumatori e fumatori. Al centro: validazione esterna nella coorte di validazione 1 (CARDIA) per non fumatori e fumatori. In basso: validazione esterna nella coorte di validazione 2 (ARIC) per non fumatori e fumatori. Le barre di errore indicano SE. RMSE = radice dell'errore quadratico medio. Si veda la legenda della Figura 1 per la spiegazione delle altre abbreviazioni.

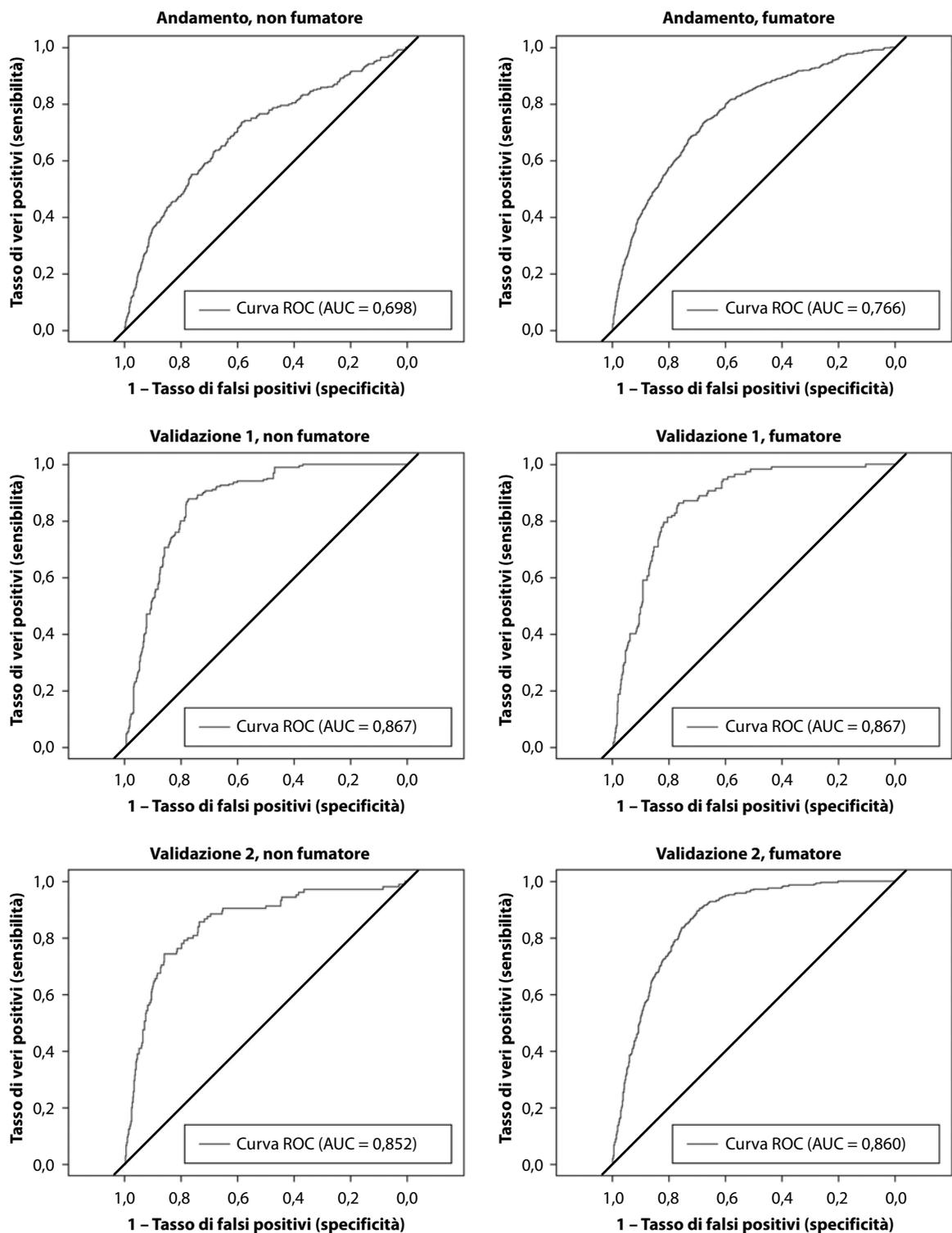


Figura 3 – Le curve ROC per l'identificazione della limitazione del flusso delle vie aeree. L'ostruzione al flusso delle vie aeree è stata definita come FEV_1/FVC più basso rispetto al limite inferiore di normalità. In alto: coorte di derivazione (coorte Framingham Offspring). Al centro: coorte di validazione 1 (CARDIA). In basso: coorte di validazione 2 (ARIC). AUC = caratteristiche area sotto la curva dei soggetti (ROC).

anno; FEV_1 all'anno 20, 3,66 L; intervallo di previsione del 95%, 2,95-4,38) e il suo rischio di sviluppare la limitazione del flusso delle vie aeree a 20 anni dovrebbe diminuire al 10,1%.

Il secondo esempio è una donna di 35 anni non fumatrice, senza sintomi respiratori e con altre caratteristiche che erano le medie della popolazione femminile della coorte Framingham Offspring (FEV_1 , 3,25 L; FEV_1/FVC , 0,85;

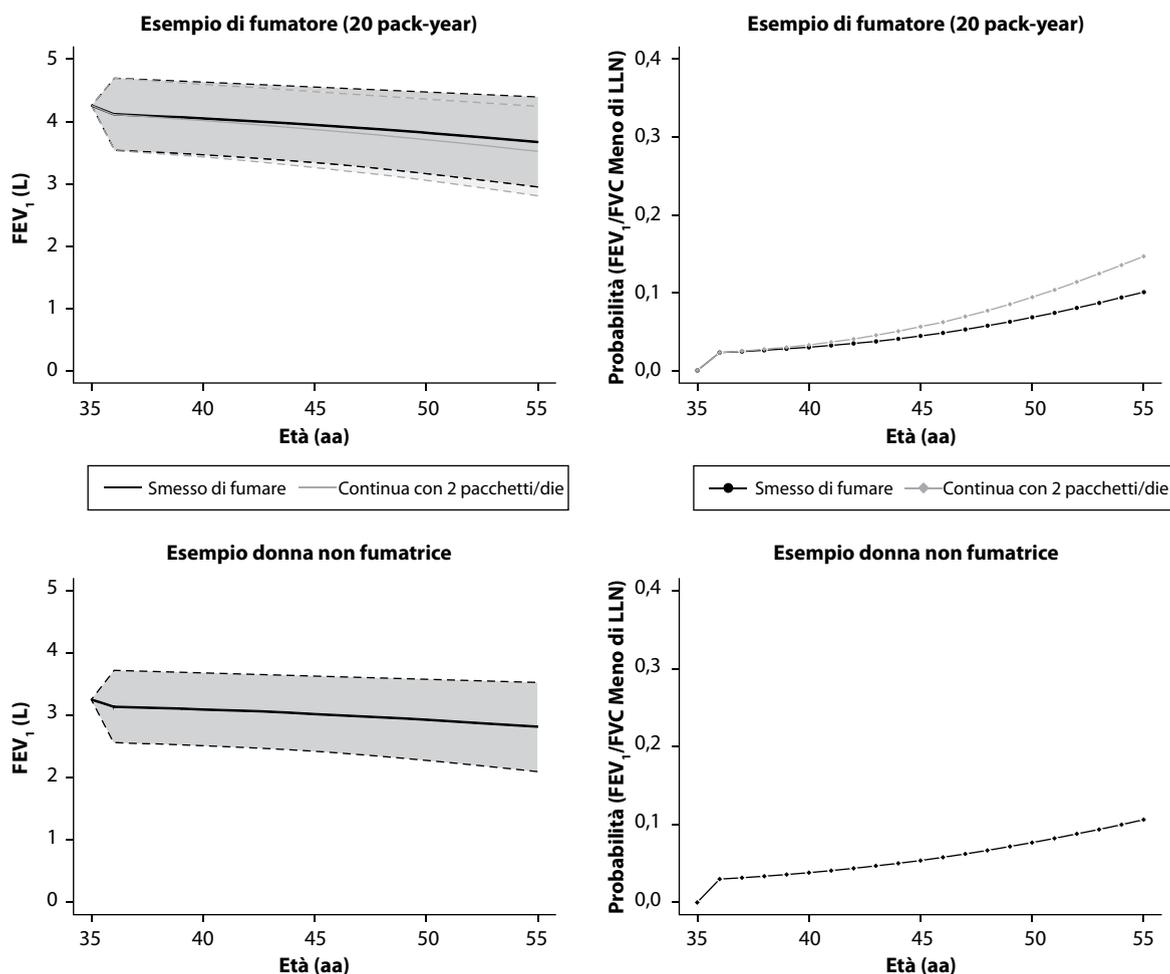


Figura 4 – Esempio di previsioni. A sinistra: un uomo di 35 anni, FEV₁ al basale di 4,25 L, FEV₁/FVC di 0,85, altezza 176,1 cm, 20 pack-year di sigarette in passato e nessun sintomo respiratorio o terapia; altre caratteristiche sono state impostate sui valori medi dei fumatori maschi della coorte Framingham Offspring. A destra: una donna di 35 anni, FEV₁ al basale di 3,25 L, FEV₁/FVC di 0,85, altezza di 161,5 cm, senza storia di fumo e nessun sintomo respiratorio né terapie; altre caratteristiche sono state impostate sui valori medi delle donne non fumatrici della coorte Framingham Offspring. In alto: andamento FEV₁ previsto. In basso: probabilità stimata di ostruzione al flusso delle vie aeree (FEV₁/FVC inferiore a LLN). LLN = limite inferiore di normalità.

altezza, 161,5 cm). Il suo tasso di riduzione del FEV₁ previsto a 20 anni dovrebbe essere -22,0 ml/anno (FEV₁ all'anno 20, 2,81 L; intervallo di previsione del 95%, 2,10-3,52) e il suo rischio di sviluppare una limitazione del flusso delle vie aeree sarebbe del 10,6% nel follow-up a 20 anni (o all'età di 55 anni) (Fig. 4).

Discussione

Abbiamo sviluppato, convalidato e implementato un modello di rischio personalizzato per prevedere l'andamento della funzione polmonare a 20 anni e il rischio di limitazione del flusso delle vie aeree per un dato individuo della popolazione generale. Il modello era ragionevolmente accurato e generalizzabile (dimostrando una buona validità esterna). Abbiamo reso questi modelli e sottomodelli convenienti e liberamente accessibili

tramite un'applicazione web, che può facilitare la loro implementazione clinica.

L'attuale modello di previsione è stato derivato dalla ben consolidata coorte Framingham Offspring.¹³ Ai fini della convalida, è stata utilizzata la coorte CARDIA¹⁴ per mostrare la rilevanza delle nostre equazioni di previsione a 20 anni in una odierna popolazione. Sebbene il periodo di follow-up di 3 anni della coorte ARIC¹⁵ possa essere insufficiente per la convalida di un modello di previsione a lungo termine, il suo ampio e diversificato campione era ancora rilevante per la convalida delle pendenze (per esempio, la velocità) del declino del FEV₁. Il modello FEV₁ aveva un basso RMSE in tutte e tre le coorti, indicando una buona capacità predittiva e una bassa possibilità di sovrastima. Nel frattempo, i modelli hanno mostrato un'alta stati-

stica C per prevedere la limitazione del flusso delle vie aeree, indicando prestazioni efficaci nel discriminare quelli con e senza limitazione del flusso delle vie aeree.²⁴ Da notare, entrambi i modelli hanno ottenuto risultati leggermente migliori nelle due coorti di validazione (in termini di statistiche RMSE e C) rispetto alla coorte di derivazione. Questo risultato suggerisce che il modello è stato generalizzato bene e che la possibilità di adattare eccessivamente il modello nei dati di derivazione era bassa. Gli errori di previsione inferiori nel set di dati di validazione potrebbero anche riflettere una dimensione del campione inferiore (per esempio, CARDIA) o un tempo di follow-up più breve (per esempio, ARIC) rispetto al set dei dati di derivazione.

Abbiamo derivato previsioni individualizzate condizionate alle misurazioni della funzionalità polmonare attuali (e, facoltativamente, della storia) di ciascun soggetto e abbiamo inoltre applicato un efficace algoritmo di apprendimento automatico per selezionare predittori essenziali, ottenendo una precisione e una predittività relativamente elevate.^{4,7}

Questo approccio ha permesso ai modelli di incorporare gli effetti di una bassa funzione polmonare al basale (che indica uno scarso sviluppo polmonare) così come quelli del declino accelerato del FEV₁, come fattori che contribuiscono allo sviluppo della BPCO.^{5,6} Oltre ai ben noti fattori di rischio come età, sesso, altezza e storia del fumo,^{4,7} l'algoritmo di apprendimento automatico ha selezionato altri predittori come il consumo di vino e alcool in generale. Da sottolineare, gli algoritmi di selezione automatica mirano a selezionare le caratteristiche essenziali per minimizzare l'errore predittivo di un modello, ma non giustificano l'interpretazione causale della direzione e la grandezza dei coefficienti.^{25,26}

Le nostre variabili selezionate erano associate al declino della funzione polmonare, ma la natura di queste associazioni può variare. Possono infatti essere causalmente associati alla funzione polmonare (per esempio, i suddetti fattori di rischio noti), oppure possono essere indicatori di altre variabili non osservate. Per esempio, il consumo di alcool può essere un indicatore di una serie di fattori di stile di vita e comportamentali che influenzano la salute dei polmoni, sebbene ci siano prove su un'associazione causale.²⁷

A nostra conoscenza, l'attuale studio è il primo modello personalizzato di previsione del rischio per BPCO in rapporto alla popolazione generale. I ricercatori hanno previsto che il decorso clinico della BPCO può essere modificato da strategie preventive in una fase precoce.²⁸

Questo strumento di facile implementazione può essere utilizzato per identificare le persone ad alto rischio di sviluppare BPCO e indirizzarle a un più stretto controllo e all'applicazione di interventi preventivi e terapeutici. Per esempio, questo modello può essere utilizzato per supportare ulteriormente le modifiche dei fattori di rischio come la cessazione dal fumo. Ricerche precedenti hanno dimostrato che quantificare la capacità polmonare in termini oggettivi, come "età polmonare", può motivare i fumatori a smettere.²⁹ Un'altra importante utilità del modello è nella progettazione di studi clinici. L'identificazione e il reclutamento di individui con rapido declino della funzione polmonare possono ridurre efficacemente la dimensione del campione richiesto per gli studi clinici, i quali mirano a valutare gli interventi che possono influire sul declino della funzione polmonare.

Questo studio ha diversi limiti. In primo luogo, la coorte di Framingham comprende prevalentemente soggetti bianchi e la distribuzione di alcuni fattori di rischio è cambiata negli anni più recenti. In secondo luogo, alcune variabili potenzialmente importanti come alterazioni genetiche, storia familiare di BPCO, inquinamento atmosferico o esercizio fisico, mancano nella coorte di derivazione. Il modello di previsione ha leggermente sovrastimato i valori FEV₁ di follow-up a 20 anni nella coorte CARDIA. Le differenze nella selezione del campione, le misurazioni della funzione polmonare e dei predittori e le caratteristiche non misurate possono spiegare queste disparità. Dato che lo scopo del modello era predire il rischio futuro, i coefficienti di regressione riportati non consentono l'interpretazione causale della direzione e dell'entità dei coefficienti dei predittori.^{25,26}

Conclusioni

La medicina di precisione enfatizza l'individualizzazione della gestione della malattia basata sulle caratteristiche uniche di ogni individuo per massimizzare il rapporto beneficio/danno delle decisioni preventive e terapeutiche. Gli strumenti di previsione clinica sono fattori fondamentali per tale personalizzazione della cura e questo studio colma un'importante lacuna nella previsione oggettiva della funzione polmonare nella popolazione generale. La gestione preventiva basata sulla previsione oggettiva del rischio ha un grande potenziale per ridurre il rischio e il peso della futura BPCO.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: W. C. e D. D. S. avevano pieno accesso a tutti i dati e si assumono la responsabilità per il contenuto dell'articolo, inclusa l'integrità dei dati e l'accuratezza dell'analisi degli stessi. W. C., D. D. S., J. M. F. e M. S. hanno concepito lo studio. W. C., A. S., A. A. e M. S. hanno sviluppato e validato il modello. A. A., W. C. e M. S. hanno costruito l'applicazione sul sito web. W. C., M. S., D. D. S. e J. M. F. hanno scritto la prima bozza del manoscritto. D. D. S. ha contribuito all'acquisizione dei dati. J. M. F., D. D. S., A. S., A. A. e M. S. hanno collaborato all'interpretazione dei dati e dei contributi clinici. Tutti gli autori sono stati coinvolti nella revisione critica del manoscritto per gli importanti contenuti intellettuali e hanno approvato la versione finale per la pubblicazione.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Nessuna dichiarazione.

Ruolo dello sponsor: Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nel disegno, nell'analisi e nell'interpretazione e diffusione dello studio.

Ulteriori informazioni: Le e-Figure, e-Appendici ed e-Tabelle sono reperibili nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-1648.
- Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
- Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-122.
- Ross JC, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Longitudinal modeling of lung function trajectories in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1033-1042.
- Zafari Z, Sin DD, Postma DS, et al. Individualized prediction of lung-function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ*. 2016;188(14):1004-1011.
- Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1301-1306.
- Matheson MC, Bowatte G, Perret JL, et al. Prediction models for the development of COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1927-1935.
- Tashkin DP, Wang HJ, Halpin D, et al. Comparison of the variability of the annual rates of change in FEV₁ determined from serial measurements of the pre- versus post-bronchodilator FEV₁ over 5 years in mild to moderate COPD: results of the lung health study. *Respir Res*. 2012;13:70.
- Mannino DM, Diaz-Guzman E, Buist S. Pre- and post-bronchodilator lung function as predictors of mortality in the Lung Health Study. *Respir Res*. 2011;12:136.
- American College of Physicians. Annals of Internal Medicine. The TRIPOD Statement: Explanation and Elaboration. <https://annals.org/aim/fullarticle/2088542/transparent-reporting-multivariable-prediction-model-individual-prognosis-diagnosis-tripod-explanation>. Accessed July 26, 2019.
- Framingham Heart Study. Offspring cohort. <https://www.framinghamheartstudy.org/about-the-fhs-participants/offspring-cohort/>. Accessed July 26, 2019.
- Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study-NHLBI, NIH. <https://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/2011-cardia-study-report>. Accessed July 26, 2019.
- The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), NHLBI Obesity Research-NHLBI, NIH. <https://www.nhlbi.nih.gov/research/resources/obesity/population/atic.htm>. Accessed July 26, 2019.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968.
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-187.
- Stekhoven DJ, Bühlmann P. MissForest—non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics*. 2012;28(1):112-118.
- Fan J, Li R. Variable selection via nonconcave penalized likelihood and its oracle properties. *J Am Stat Assoc*. 2001;96(456):1348-1360.
- Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 2011;73(3):273-282.
- Platt JC. Probabilistic outputs for support vector machines and comparison to regularized likelihood methods. In: Smola A, Bartlett P, Schölkopf B, Schuurmans D, eds. *Advances in large margin classifiers*. Cambridge: MIT Press; 1999:61-74.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for some traditional and novel measures. *Epidemiol Camb Mass*. 2010;21(1):128-138.
- Brier GW. Verification of forecasts expressed in terms of probability. *Mon Weather Rev*. 1950;78(1):1-3.
- Lee Y, Bang H, Kim DJ. How to establish clinical prediction models. *Endocrinol Metab*. 2016;31(1):38-44.
- Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, et al. Control of confounding and reporting of results in causal inference studies. Guidance for authors from editors of respiratory, sleep, and critical care journals. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(1):22-28.
- Ghosh D, Zhu Y, Coffman DL. Penalized regression procedures for variable selection in the potential outcomes framework. *Stat Med*. 2015;34(10):1645-1658.
- Siu ST, Udaltsova N, Iribarren C, Klatsky AL. Alcohol and lung airways function. *Perm J*. 2010;14(1):11-18.
- Soriano JB, Polverino F, Cosío BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801448.
- Deane K, Stevermer JJ. Help smokers quit: tell them their "lung age." *J Fam Pract*. 2008;57(9):584-586.

Rischio cardiovascolare nella BPCO

Decifrare il contributo del fumo di tabacco

Thibaud Soumagne, MD, PhD; Nicolas Roche, MD, PhD; Alicia Guillien, PhD; Malika Bouhaddi, PhD; Steffi Rocchi, PhD; Sophie Hue, MD, PhD; Frédéric Claudé, MD; Lucie Bizard, PhD; Pascal Andujar, MD, PhD; Jean-Charles Dalphin, MD, PhD; Bruno Degano, MD, PhD

PREMESSA: L'osservazione che la BPCO sia un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (CVD) deriva da confronti fra fumatori con BPCO e fumatori senza BPCO. I meccanismi che spiegano l'aumentato rischio per CVD nei pazienti con BPCO sono tuttora poco chiari.

OBIETTIVI: Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la rigidità arteriosa sistemica (un predittore di mortalità per CVD) e di esaminare i suoi determinanti in un gruppo di pazienti con BPCO da lieve a moderata secondaria all'esposizione a polveri organiche, fumo di tabacco o entrambi.

METODI: La rigidità arteriosa sistemica è stata misurata utilizzando la velocità d'onda del polso aortico (aPWV). Le misurazioni sono state effettuate in 142 pazienti con BPCO e in 155 soggetti di controllo sani abbinati per età, sesso, BMI e fumo di tabacco, esposti al fumo di tabacco (n = 56/70 per BPCO/soggetti di controllo rispettivamente), polveri organiche (n = 44/48) o entrambi (n = 42/37).

RISULTATI: La aPWV era maggiore nei BPCO rispetto ai controlli sani nei soggetti che sono stati esposti al fumo di tabacco o a polveri organiche e fumo di tabacco insieme. Al contrario, tra coloro che non avevano mai fumato ma erano stati esposti a polveri organiche, i pazienti con BPCO e i soggetti di controllo abbinati presentavano una aPWV simile. L'analisi multivariata dei 142 pazienti con BPCO (esposti al fumo di tabacco e/o alle polveri organiche) ha mostrato che il fumo di tabacco era associato con alte aPWV. Inoltre, il fattore solubile di soppressione di tumorigenicità 2, un marcatore di eventi cardiovascolari maggiori, era correlato con la aPWV in questi pazienti.

CONCLUSIONI: L'analisi di un gruppo non selezionato di pazienti con BPCO da differenti cause suggerisce che: (1) la BPCO di per sé non è sufficiente a spiegare l'incremento della aPWV e (2) il fumo di tabacco è un fattore di rischio per un'elevata aPWV nella BPCO.

CHEST Edizione Italiana 2020; 2:49-60

PAROLE CHIAVE: BPCO; malattie cardiovascolari; rigidità vascolare

PER L'EDITORIALE A COMMENTO SI VEDA PAGINA 8

ABBREVIAZIONI: aPWV = velocità dell'onda di polso aortico; BRS = sensibilità al baroriflesso; CVD = malattie cardiovascolari; hsCRP = proteina C-reattiva ad alta sensibilità; sST2 = soppressione solubile di tumorigenicità 2; TLCO = diffusione polmonare del monossido di carbonio

AFFILIAZIONI: Dal Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles (Drs Soumagne e Bouhaddi), Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Besançon, Francia; Service de Pneumologie (Drs Soumagne, Claudé e Dalphin), Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Besançon,

Francia; Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires (Dr Roche), Groupe Hospitalier Cochin, Site Val de Grâce, AP-HP e Université Paris Descartes (EA2511), Sorbonne-Paris-Cité, Parigi, Francia; Equipe d'Epidémiologie Environnementale (Dr Guillien), Institute for Advanced Biosciences, Centre de Recherche UGA, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Grenoble, Francia; Service de Parasitologie-Mycoologie (Dr Rocchi), Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Besançon, Francia; Immunologie-Biologie (Dr Hue), Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Parigi, Francia; INSERM Unité U955,

La BPCO è una patologia comune che presenta elevate mortalità e morbilità globali.¹ Il fumo di tabacco è la più frequente causa di BPCO nei Paesi sviluppati. Ciò nonostante, fino al 50% dei casi di BPCO in tutto il mondo può coinvolgere altri fattori, tra cui inquinanti aerei in interni e all'aperto, così come rischi professionali.² Tra le cause professionali, l'esposizione a polveri organiche è stata associata ad accelerato deterioramento della funzionalità polmonare e incrementato rischio di BPCO.³⁻⁵

La prevalenza di malattie cardiovascolari (CVD) è elevata nei pazienti con BPCO correlata al fumo e la maggior parte di questi pazienti muore di CVD piuttosto che di cause respiratorie.⁶⁻⁸ Anomalie dei vasi sistemici sono coinvolte in maniera centrale nella genesi delle CVD e misure della funzionalità vascolare sistemica sono quindi utilizzate per stimare il rischio di CVD.⁹ Negli individui che non presentano malattie cardiache clinicamente apparenti, la rigidità arteriosa [misurata in maniera non invasiva utilizzando la velocità d'onda del polso aortico (aPWV)] è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari e mortalità.¹⁰ La aPWV è stata positivamente associata con invecchiamento, ipertensione arteriosa cronica e fumo di tabacco.⁹⁻¹¹ Un nesso fisiopatologico tra il fumo di tabacco e la rigidità arteriosa (in pazienti con BPCO così come in soggetti senza malattia polmonare) potrebbe coinvolgere un'inflammatione sistemica persistente di basso grado.^{9,12-14} A questo riguardo, sono emersi nuovi biomarcatori di CVD, tra

cui la forma solubile di soppressione di tumorigenicità 2 (sST2), che si ritiene possa riflettere lo stress cardiovascolare e avere un valore prognostico.¹⁵ Inoltre, un disequilibrio simpatico-vagale,^{16,17} rispecchiato da un'alterata sensibilità del baroriflesso (BRS) e da un'ipossia,¹⁸ potrebbe contribuire allo sviluppo di un'aumentata rigidità arteriosa.

Si ritiene inoltre che la stessa BPCO sia un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, dal momento che la aPWV è maggiore nei pazienti con BPCO rispetto ai soggetti sani di controllo.^{9,19} Tuttavia, la grande maggioranza di studi in questo campo si è basata su confronti tra pazienti con BPCO correlata al fumo e fumatori abbinati senza BPCO.¹⁹ È quindi impossibile determinare se il fumo di tabacco rimane un fattore indipendente associato a una funzione sistemica vascolare anormale in questa specifica popolazione di pazienti.

Ci siamo chiesti se la BPCO di per sé incrementi il rischio cardiovascolare indipendentemente dai suoi fattori di rischio sottostanti. Abbiamo quindi misurato la rigidità arteriosa sistemica (un predittore di eventi cardiovascolari) in maniera non invasiva utilizzando la aPWV in pazienti con BPCO da lieve a moderata secondaria a differenti esposizioni (polveri organiche, fumo di tabacco o entrambi). Abbiamo anche puntato a valutare i potenziali meccanismi associati al rischio cardiovascolare in questi pazienti. Abbiamo quindi misurato l'inflammatione sistemica, l'ipossia e lo squilibrio simpatico-vagale.

Pazienti e metodi

Disegno dello studio e soggetti

Il presente studio è una ricaduta secondaria dello studio BALLISTIC (Identificativo ClinicalTrials.gov, NCT02540408) che si proponeva di

Equipe 4 (Drs Hue, Bizard e Andujar), Créteil, Francia; Faculté de Médecine, Université Paris-Est Créteil (Dr Andujar), Créteil, Francia; Service de Pathologie Professionnelle et de l'Environnement (Dr Andujar), Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, Francia; UMR CNRS Chrono Environnement (Dr Dalphin), Université de Franche-Comté, Besançon, Francia; Service Hospitalier Universitaire Pneumologie Physiologie, Pôle Thorax et Vaisseaux (Dr Degano), Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, Grenoble, France e Université Grenoble Alpes (Dr Degano), Grenoble, Francia.

SUPPORTO FINANZIARIO: Il programma di screening della BPCO (BALLISTIC) è stato supportato da una sovvenzione di Novartis Pharma, Francia. Le analisi di laboratorio sono state supportate da una sovvenzione dell'associazione Le Nouveau Suffle.

CORRISPONDENZA: Thibaud Soumagne, MD, PhD, Explorations Fonctionnelles-Physiologie, CHU de Besançon, 3 Blvd Fleming, 25030 Besançon cedex, France; e-mail: thibaud_soumagne@live.fr

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.002>

CHEST 2020; 157(4):834-845

valutare la prevalenza della BPCO nei contadini produttori di latte e in soggetti non esposti.²⁰ Pazienti e soggetti di controllo sono stati arruolati consecutivamente tra settembre 2012 e novembre 2015 attraverso un programma regionale di screening per la BPCO che ha coinvolto Medici di Medicina Generale e Medici del Lavoro, avviato da due organizzazioni nazionali di assicurazione sanitaria, come altrove descritto.²⁰ Tutti i pazienti presentavano un'anamnesi compatibile con BPCO, una storia di fattori di rischio (fumo di tabacco e/o esposizione giornaliera a polveri organiche) ed evidenza di limitazione al flusso aereo persistente da lieve a moderata (definita come FEV_1/FVC post-broncodilatatore $< 0,70$ o come $FEV_1/FVC < \text{limite inferiore del } 5^{\circ} \text{ percentile di normalità}$),²¹ oltre a un $FEV_1 > 50\%$ del valore predetto, in accordo alle equazioni della Global Lung Function Initiative 2012.^{1,22} I pazienti erano in condizioni stabili (nessuna riacutizzazione della BPCO nelle 6 settimane precedenti) e non stavano assumendo alcun farmaco antinfiammatorio orale o inalatorio, inclusi i corticosteroidi. Ai pazienti con BPCO è stato richiesto di interrompere i broncodilatatori a breve e lunga durata d'azione 72h prima della visita, se necessario. I criteri di esclusione erano i seguenti: ossigenoterapia a lungo termine; anamnesi di asma, fibrosi polmonare, TBC, bronchiectasie, neoplasie polmonari o resezione polmonare; condizioni note che possano colpire la funzione vascolare, incluse apnee ostruttive nel sonno e malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferiche; ipertensione arteriosa non controllata; diabete; condizioni di inflammatione come artrite reumatoide e psoriasi.

I soggetti sani che hanno partecipato al programma di screening (soggetti senza limitazione al flusso aereo o sintomi respiratori) con altri criteri di selezione identici ai pazienti con BPCO sono stati inclusi nella presente analisi. Questi soggetti erano abbinati per frequenza con i pazienti con BPCO in termini di età, BMI, fumo di sigaretta (in pack-year) e sesso.

È stata ottenuta l'approvazione del comitato etico locale (CPP Est; P-2011-119) ed è stato ottenuto un consenso scritto da parte di tutti i soggetti.

Procedure

Funzionalità polmonare: Sono state effettuate spirometria di routine, pletismografia corporea a volume costante e misurazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio su singolo respiro (TLCO) in accordo con le tecniche raccomandate (Platinum Elite; MGC Diagnostics Corporation), come descritto altrove.²³

Funzionalità vascolare: Le misurazioni sono state effettuate al mattino, dopo 30 min di riposo supino in una stanza silenziosa, con illuminazione soffusa e temperatura controllata (22°C-25°C). I soggetti erano a digiuno dalla sera precedente e si erano astenuti dall'assumere caffè, tè e alcool nelle 24h precedenti allo studio. Tutti i farmaci sono stati sospesi la mattina dello studio.

La aPWV è stata stimata attraverso la misurazione non invasiva della velocità del polso carotideo-femorale utilizzando il sistema Sphygmo-Cor (AtCor Medical). In breve, sono state registrate le forme d'onda dell'arteria carotide e femorale sincronizzate con ECG e la distanza tra i due siti di rilevazione è stata divisa per il tempo di transito dell'onda, come descritto altrove in dettaglio.^{24,25} Una misurazione era accettata quando era riproducibile per tre volte con minime variazioni e la misurazione di aPWV registrata era la media delle tre misurazioni.

Il BRS, un meccanismo fisiologico di feedback critico, che regola la PA sul breve periodo (battito per battito) e che presenta una relazione inversa con l'aPWV, è stato misurato come descritto altrove.²⁶ In breve, è stata misurata la PA al dito battito per battito e la frequenza cardiaca è stata misurata e registrata per 5 min in posizione supina (Finometer-Midi; Finapres Medical Systems). Sequenze di tre o più battiti in cui progressivi incrementi/decrementi nella PA sistolica erano seguiti da progressivi allungamenti/accorciamenti dell'intervallo R-R erano considerate come sequenze spontanee di baroriflesso. È stata calcolata una regressione lineare per ciascun periodo di registrazione scelto; questa curva è considerata rappresentare il BRS cardiaco.

Risultati

Caratteristiche dei soggetti

Il programma di screening ha identificato 186 pazienti con BPCO secondo il criterio della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Trentacinque pazienti (19%) non erano eleggibili per il presente studio per la presenza di almeno un criterio di esclusione (Fig. 1). Dei 151 pazienti eleggibili, nove sono stati esclusi a causa di misurazioni infruttuose della aPWV. Le caratteristiche di questi nove pazienti erano simili a quelle dei rimanenti 142 pazienti (dati non esposti).

Le principali caratteristiche dei tre sottogruppi di pazienti con BPCO e delle loro controparti sane distribuite secondo l'esposizione (fumo di tabacco, polveri organiche ed entrambe le esposizioni) sono elencate nella Tabella 1. Le caratteristiche demografiche di tutti

Analisi di laboratorio

Per ciascun paziente, è stata effettuata un'emogasanalisi da campioni ottenuti dal lobo auricolare arterializzato e le misure sono state corrette per stimare la PaO₂.²⁷ La pressione alveolare di ossigeno è stata calcolata utilizzando l'equazione dei gas alveolari.²⁸ Inoltre è stato raccolto un campione di sangue venoso a digiuno e i campioni di siero sono stati conservati a -80°C per ulteriori analisi. È stata effettuata la misura di numerosi marcatori di infiammazione utilizzando un'analisi immunologica citometrica basata su sfere (R&D Systems Europe). Sono state misurate le concentrazioni di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) utilizzando un test immunofelometrico altamente sensibile.

Analisi statistica

I dati sono presentati come numero (percento) e media \pm DS per le variabili qualitative e quantitative, rispettivamente. Le variabili quantitative sono state confrontate con il test t di Student o il test di Wilcoxon, secondo quanto più appropriato. Le variabili qualitative sono state confrontate con il test χ^2 . La correzione di Bonferroni per confronti multipli è stata utilizzata quando appropriata.

I confronti sono stati fatti tra sei gruppi definiti secondo le loro esposizioni: lavoratori lattiero-caseari non fumatori, fumatori senza esposizione professionale e lavoratori lattiero-caseari fumatori (definendo come fumatori coloro i quali hanno fumato in media più di una sigaretta, un sigaro o una pipa al giorno per 1 anno), e secondo la presenza o assenza di BPCO. Per identificare i fattori associati con la aPWV tra i pazienti con BPCO è stata calcolata una regressione lineare bivariata per tutti i fattori candidati. Le stesse analisi sono state ripetute due volte, una considerando la limitazione al flusso aereo persistente secondo le indicazioni della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (FEV₁/FVC < 0,70) e una considerando la limitazione al flusso aereo persistente secondo le indicazioni della Global Lung Function Initiative (FEV₁/FVC minore del limite inferiore di normalità). Inoltre, ciascuna variabile con $p < 0,20$ nelle analisi bivariata è stata quindi individualmente analizzata in un modello che includeva fattori confondenti noti, ovvero età, BMI e PA media (regressione lineare multivariata). Infine, è stato calcolato un modello multivariato di regressione lineare a ritroso, includendo tutte le variabili associate con la aPWV con $p < 0,20$ nelle analisi bivariata.

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi sono state effettuate utilizzando SAS versione 9.3 (SAS Institute, Inc.).

i sottogruppi erano simili. L'abitudine al fumo non era significativamente differente tra i sottogruppi esposti al fumo di tabacco. Allo stesso modo, tutti i sottogruppi esposti a polveri organiche presentavano tipologia e durata delle esposizioni simili (e-Appendice 1, e-Fig. 1). I tre sottogruppi di pazienti con BPCO avevano simili limitazioni al flusso aereo e simili misurazioni all'emogasanalisi. Al contrario, il sottogruppo di pazienti con BPCO dovuta solo all'esposizione al fumo di tabacco presentava una TLCO significativamente minore rispetto agli altri due sottogruppi. Molti pochi pazienti con BPCO hanno assunto broncodilatatori a lunga durata d'azione e la proporzione di pazienti in terapia con questi farmaci era simile nei tre sottogruppi (e-Tabella 1). Circa un terzo aveva almeno una comorbidità cardiovascolare autodichiarata; ovvero PA elevata, diabete mellito e/o dislipidemia.

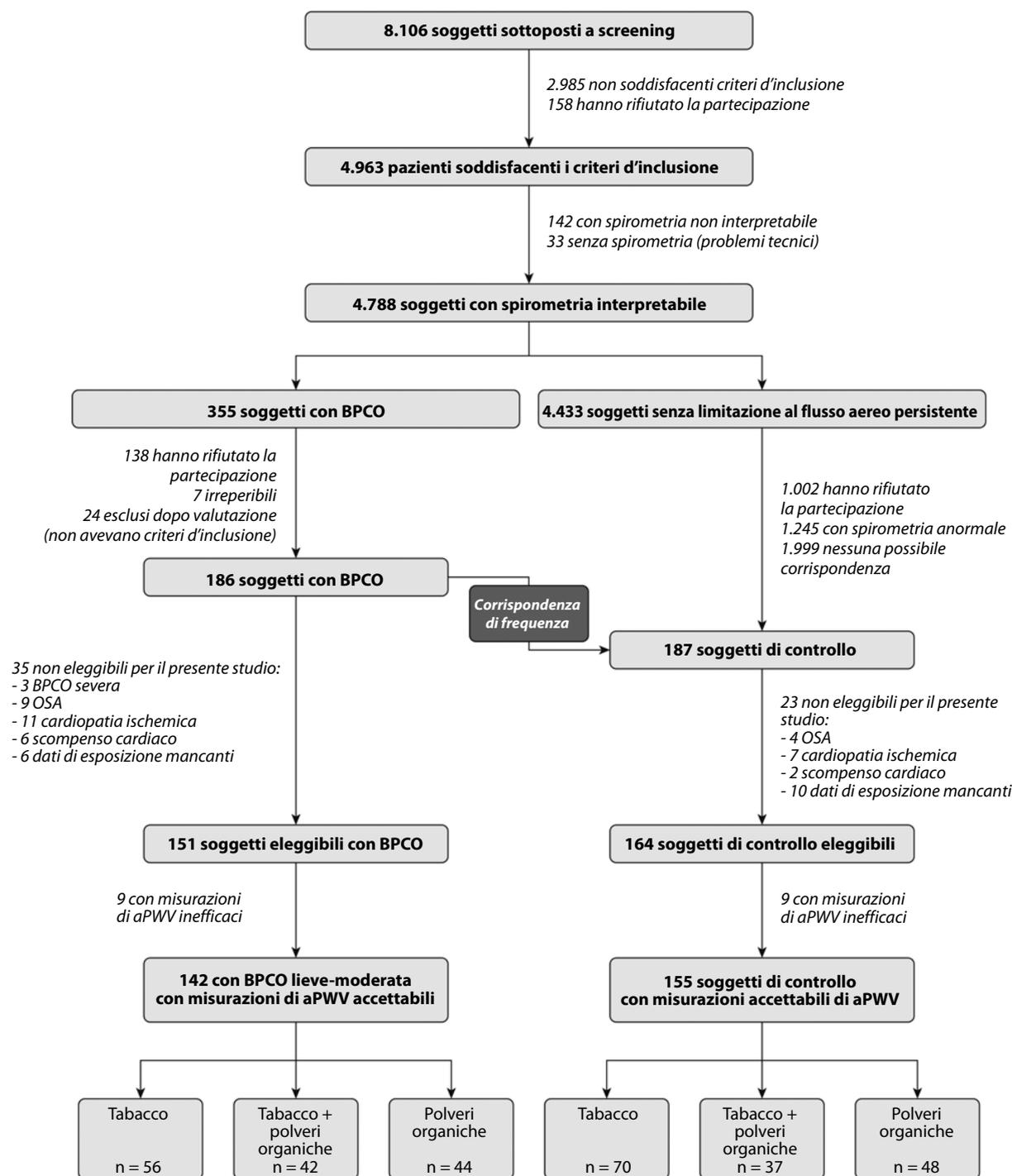


Figura 1 – Diagramma di flusso dei partecipanti inclusi nello studio. I soggetti sono stati reclutati attraverso un programma di screening stabilito da due assicurazioni sanitarie nazionali. I criteri di inclusione nel programma di screening erano: uomini o donne di età dai 40 ai 74 anni, senza anamnesi di malattia respiratoria cronica, incluse asma e polmonite da ipersensibilità. aPWS = velocità d'onda del polso aortico.

Funzionalità vascolare

Il gruppo di 142 pazienti con BPCO presentava una aPWV significativamente più alta dei loro soggetti di controllo sani abbinati ($8,7 \pm 2,7$ m/s vs $8,0 \pm 1,9$ m/s, rispettivamente; $p < 0,01$). Analizzando i sottogruppi, la aPWV era maggiore nei pazienti con BPCO rispetto

ai soggetti sani di controllo solamente nei due sottogruppi esposti al fumo di tabacco: nei soggetti esposti al solo fumo di tabacco, la aPWV era $9,0 \pm 2,8$ nei pazienti con BPCO vs $8,0 \pm 1,9$ nei soggetti sani di controllo ($p < 0,02$); nei soggetti esposti sia al fumo di tabacco che alle polveri organiche, la aPWV era $8,8 \pm 3,0$

TABELLA 1] Caratteristiche principali dei pazienti con BPCO e dei soggetti di controllo, separati in tre sottogruppi secondo l'esposizione al fumo di tabacco, alle polveri organiche o a entrambi

Caratteristiche	Esposizione al fumo di tabacco			Esposizione sia a tabacco sia a polveri organiche			Esposizione a polveri organiche		
	BPCO (n = 56)	Soggetti di controllo (n = 70)	p	BPCO (n = 42)	Soggetti di controllo (n = 37)	p	BPCO (n = 44)	Soggetti di controllo (n = 48)	P
Caratteristiche demografiche									
Età, aa	60,7 ± 8,0	60,4 ± 6,7	0,83	58,2 ± 8,3	57,2 ± 8,9	0,58	59,6 ± 9,1	58,8 ± 8,7	0,67
Sesso maschile, %	82	74	0,29	86	92	0,49	82	89	0,29
BMI, kg/m ²	25,7 ± 3,7	26,8 ± 3,7	0,09	25,8 ± 3,3	26,9 ± 4,2	0,19	25,9 ± 3,8	26,1 ± 3,0	0,74
Esposizione									
Fumatori pregressi/attuali, %	43 ^a /57 ^a	51/49	0,34	55/45	70/30	0,16
Tabacco, pack-year	34,1 ± 23,2 ^a	28,8 ± 15,9	0,15	24,4 ± 16,9	17,6 ± 11,5	0,04
Esposizione a polveri organiche, aa	37,7 ± 5,9	36,4 ± 5,8	0,35	38,2 ± 6,3	37,7 ± 5,9	0,73
Test di funzionalità respiratoria									
FVC post-broncodilatatore, % del predetto	103 ± 13	107 ± 12	0,14	105 ± 17	105 ± 14	0,91	107 ± 14	106 ± 10	0,70
FEV ₁ post-broncodilatatore, % del predetto	81 ± 14	110 ± 12	< 0,001	85 ± 15	105 ± 11	< 0,001	87 ± 14	107 ± 11	< 0,001
FEV ₁ /FVC post-broncodilatatore, %	61 ± 7	80 ± 4	< 0,001	63 ± 6	79 ± 4	< 0,001	63 ± 7	78 ± 4	< 0,001
TLCO, z score	-1,43 ± 1,33 ^{a,b}	0,03 ± 1,19	< 0,001	0,09 ± 1,36	0,54 ± 1,08	0,12	-0,36 ± 1,20	0,61 ± 1,16	< 0,001
PaCO ₂ a riposo, mmHg	37,5 ± 3,2	37,7 ± 3,2	0,68	37,9 ± 4,1	37,0 ± 3,1	0,32	36,8 ± 3,8	37,1 ± 2,9	0,68
PaO ₂ a riposo, ^c mmHg	79,1 ± 10,4	84,6 ± 10,3	0,003	83,6 ± 9,9	85,6 ± 10,2	0,38	80,0 ± 7,9	86,7 ± 9,6	< 0,001
Gradiente alveolo-arterioso, mmHg	23,8 ± 10,1	18,1 ± 10,1	0,002	19,0 ± 9,4	17,8 ± 11,6	0,62	23,7 ± 10,0	16,7 ± 9,9	0,001

I dati sono presentati come media ± DS se non altrimenti specificato. TLCO = diffusione polmonare del monossido di carbonio.

^ap < 0,01 vs BPCO da polveri organiche.

^bp < 0,01 vs BPCO con entrambe le esposizioni (correzione di Bonferroni).

^cStimata secondo la correzione proposta da Aguilaniu e coll.²⁷

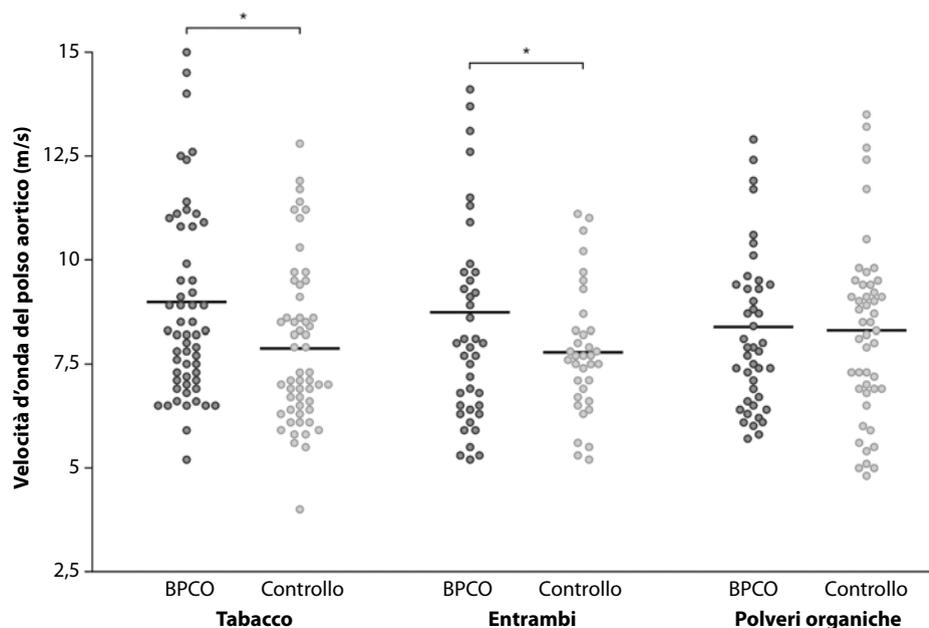


Figura 2 – Velocità d'onda del polso aortico nei pazienti con BPCO e nei soggetti di controllo.
* $p < 0,05$ vs soggetti di controllo.

(pazienti con BPCO) vs $7,7 \pm 1,6$ (soggetti sani di controllo) ($p < 0,04$). Al contrario, nei soggetti esposti solamente alle polveri organiche la aPWV era simile in quelli con BPCO e nei loro soggetti di controllo abbinati ($8,4 \pm 2,0$ vs $8,3 \pm 2,1$) (Fig. 2, Tabella 2). L'indice di crescita centrale era simile in tutti i sottogruppi. Tra i pazienti con BPCO, il BRS era significativamente ridotto nel sottogruppo esposto solo al fumo di tabacco ($7,3 \pm 4,2$) rispetto agli altri due sottogruppi ($9,4 \pm 4,5$ e $9,8 \pm 4,5$ per i soggetti esposti sia a tabacco che alle polveri organiche e solamente alle polveri organiche, rispettivamente; $p < 0,05$ per entrambi). Degno di nota che i pazienti con BPCO esposti al solo fumo di tabacco presentassero altresì una minore PA diastolica rispetto agli altri due sottogruppi di pazienti con BPCO.

Fattori associati con la aPWV nella BPCO

L'analisi bivariata effettuata nel gruppo di 142 pazienti con BPCO ha mostrato come i fattori classicamente associati con una peggior funzionalità vascolare sistemica (età maggiore, pressione arteriosa sistemica media più elevata e BMI più alto) fossero significativamente correlati a una maggiore aPWV (Fig. 3, Tabella 3). In questi 142 pazienti, era presente inoltre un'associazione significativa tra la aPWV e la quantificazione del consumo di tabacco. Inoltre, la presenza di almeno una comorbilità cardiovascolare, una maggior compromissione degli scambi gassosi (una PaO_2 stimata minore e un maggior gradiente di ossigeno alveolo-arterioso), un minor BRS

e molti marcatori di infiammazione sistemica e/o di disfunzione vascolare erano altresì associati a un'aumentata aPWV. Un maggior gradiente di ossigeno alveolo-arterioso era anche associato con più alti livelli di hsCRP ($r = 0,23$; $p = 0,008$). Al contrario, in questi pazienti con BPCO da lieve a moderata, la quantificazione dell'esposizione a polvere organica, la severità della BPCO (valutata secondo un peggior FEV_1) e la severità dell'enfisema (valutata secondo una peggior TLCO) non correlavano con la aPWV.

Dopo l'aggiustamento per età, PA media e BMI, permaneva una significativa associazione tra aPWV e quantificazione del consumo di tabacco ($p = 0,001$) (Tabella 3). Anche la presenza di almeno una comorbilità cardiovascolare ($p = 0,002$), un maggior gradiente di ossigeno alveolo-arterioso ($p = 0,03$) e un maggior sST2 ($p = 0,04$), un biomarcatore che fornisce informazioni prognostiche sul rischio cardiovascolare, erano significativamente correlati con la aPWV.

Inoltre, in un modello di regressione lineare multivariata a ritroso che includeva le variabili associate con la aPWV nell'analisi bivariata, il fumo di tabacco ($\beta = 0,027$; $p = 0,003$), il gradiente di ossigeno alveolo-arterioso ($\beta = 0,052$; $p = 0,01$), la PA media ($\beta = 0,057$; $p = 0,001$) e l'età ($\beta = 0,102$; $p < 0,0001$) erano associati con la aPWV. Simili risultati sono stati confermati quando la limitazione persistente al flusso aereo è stata definita da un rapporto FEV_1/FVC minore del limite inferiore di normalità (e-Tabella 2).²¹

TABELLA 2] Funzionalità vascolare e infiammazione sistemica nei soggetti con BPCO e nei soggetti di controllo abbinati

Variabile	Esposizione al fumo di tabacco			Esposizione sia a tabacco sia a polveri organiche			Esposizione a polveri organiche		
	BPCO (n = 56)	Soggetti di controllo (n = 70)	p	BPCO (n = 42)	Soggetti di controllo (n = 37)	p	BPCO (n = 44)	Soggetti di controllo (n = 48)	p
Funzionalità vascolare									
Velocità d'onda del polso aortico, m/s	9,0 ± 2,8	8,0 ± 1,9	0,02	8,8 ± 3,0	7,7 ± 1,6	0,04	8,4 ± 2,1	8,3 ± 2,1	0,85
Indice di crescita centrale, %	25,6 ± 9,9	25,2 ± 8,1	0,79	23,7 ± 9,9	20,0 ± 10,2	0,12	21,0 ± 12,0	19,6 ± 10,7	0,56
PA sistolica, mmHg	125 ± 15	132 ± 18	0,02	126 ± 18	126 ± 15	0,96	131 ± 19	129 ± 15	0,55
PA diastolica, mmHg	70 ± 9 ^b	75 ± 9	0,006	75 ± 10	75 ± 9	0,93	74 ± 11	75 ± 10	0,68
PA media, mmHg	89 ± 10	94 ± 12	0,02	93 ± 12	93 ± 11	0,96	94 ± 14	93 ± 11	0,96
Frequenza cardiaca, bpm	69 ± 11	64 ± 8	0,003	68 ± 9	66 ± 11	0,42	65 ± 7	66 ± 7	0,43
Sensibilità al baroriflesso, ms/mmHg	7,3 ± 4,2 ^a	8,5 ± 3,7	0,09	9,4 ± 4,5	9,5 ± 4,3	0,97	9,8 ± 4,5	9,7 ± 4,5	0,85
Marcatori di infiammazione sistemica									
hsCRP, mg/l	3,27 ± 2,78	2,78 ± 2,68	0,32	2,15 ± 1,94	2,99 ± 3,50	0,21	3,12 ± 4,05	2,06 ± 1,89	0,12
sTNF1, pg/ml	4.391 ± 1,278 ^b	4.251 ± 912	0,51	3.747 ± 708	4.523 ± 2.463	0,07	4.244 ± 955 ^b	4.243 ± 1.165	1,00
IL-8, pg/ml	15,1 ± 11,0 ^a	13,1 ± 5,7	0,22	12,1 ± 5,4	11,7 ± 5,3	0,72	10,8 ± 4,1	12,7 ± 5,7	0,08
sST2, ng/ml	13,1 ± 5,5	12,5 ± 5,0	0,55	13,9 ± 8,7	14,0 ± 4,9	0,98	12,9 ± 5,9	15,2 ± 6,1	0,09
sICAM-1, ng/ml	1.031 ± 425	966 ± 481	0,43	922 ± 405	895 ± 304	0,74	845 ± 325	1,004 ± 437	0,05
sVCAM-1, ng/ml	409 ± 108	381 ± 136	0,22	364 ± 106	398 ± 137	0,22	386 ± 135	420 ± 170	0,30

I dati sono presentati come media ± DS. hsCRP= proteina C-reattiva ad alta sensibilità; sICAM-1 = molecola di adesione intercellulare solubile-1; sST2 = soppressione solubile di tumorigenicità 2; sTNFR1 = recettore solubile del fattore di necrosi tumorale 1; sVCAM-1 = molecola solubile di adesione cellulare vascolare-1.

^ap < 0,017 vs BPCO da polveri organiche.

^bp < 0,017 vs BPCO con entrambe le esposizioni (correzione di Bonferroni).

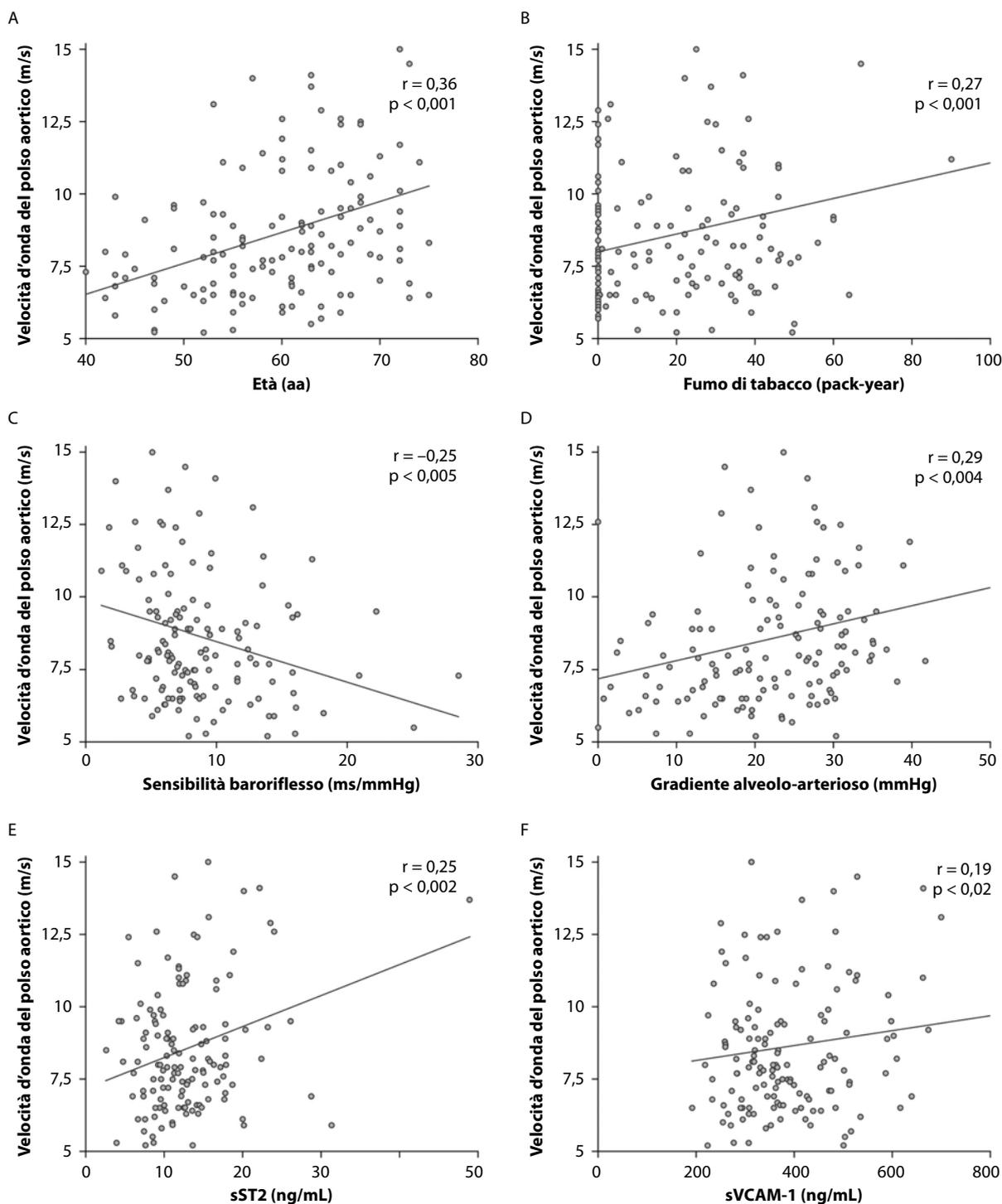


Figura 3 – Relazione tra velocità d'onda del polso aortico e (A) età, (B) fumo di tabacco, (C) sensibilità al baroriflesso, (D) gradiente alveolo-arterioso, (E) sST2 e (F) sVCAM-1 nei soggetti con BPCO da lieve a moderata. sST2 = soppressione solubile di tumorigenicità 2; sVCAM-1 = molecola solubile di adesione cellulare vascolare-1.

Discussione

Il tentativo di incorporare il contributo intrinseco della BPCO all'aumentato rischio di CVD è complicato dal fatto che BPCO e CVD condividono comuni fattori di rischio, specialmente il fumo.^{29,30} Per rispondere al

quesito, la grande maggioranza degli studi ha confrontato pazienti con BPCO correlata al fumo con soggetti di controllo senza BPCO, abbinati per consumo di tabacco.¹⁹ Con un simile disegno, è impossibile determinare se il fumo è solamente un fattore di rischio

TABELLA 3] Regressione lineare semplice e multivariata con la velocità d'onda del polso aortico come variabile dipendente nei pazienti con BPCO (n = 142)

Variabile	Regressione lineare semplice		Regressione lineare multipla ^a	
	β	P	β	P
Età (aa)	0,11	< 0,001
PA sistemica media (mmHg)	0,06	0,002
BMI (kg/m ²)	0,17	0,005
Fumo di tabacco (pack-year)	0,03	0,001	0,03	0,001
Stato di fumatore (vs mai fumatore)				
Fumatore pregresso	1,00	0,07	0,84	0,10
Fumatore corrente	0,04	0,95	0,64	0,20
Esposizione a polveri organiche (vs nessuna esposizione)	-0,43	0,35	-0,47	0,26
Durata esposizione a polveri organiche (aa)	-0,005	0,66	-0,02	0,15
FEV ₁ post-broncodilatatore, (% del predetto)	0,01	0,44	0,003	0,86
FEV ₁ /FVC post-broncodilatatore, (%)	0,005	0,88	0,001	0,97
TLCO, (% del predetto)	0,002	0,82	0,002	0,85
Almeno 1 comorbilità cardiovascolare (%)	1,84	< 0,001	1,28	0,002
Sensibilità al baroriflesso (ms/mmHg)	-0,14	0,005	-0,06	0,16
PaO ₂ a riposo ^b (mmHg)	-0,07	0,004	-0,04	0,09
Gradiente alveolo-arterioso (mmHg)	0,08	0,0004	0,05	0,03
Marcatori di infiammazione				
hsCRP (mg/l)	0,04	0,63	-0,06	0,34
sTNFR1 (pg/ml)	0,05	0,07	0,03	0,26
IL-8 (pg/ml)	0,0005	0,01	0	0,25
sST2 (ng/ml)	0,097	0,002	0,06	0,04
sICAM-1 (ng/ml)	0	0,95	0	0,72
sVCAM-1 (ng/ml)	0,004	0,02	0	0,21

I valori di p significativi sono in grassetto. Si vedano le legende delle Tabelle 1 e 2 per le abbreviazioni.

^aDopo aggiustamento per età, PA media e BMI.

^bStimata secondo la correzione proposta da Aguilaniu e coll.²⁷

condiviso da BPCO e CVD, oppure un fattore che rimane associato con un aumentato rischio cardiovascolare in pazienti con BPCO anche dopo aggiustamento per i fattori confondenti noti.³⁰ Utilizzando un approccio innovativo che consisteva nell'analizzare un gruppo di pazienti con BPCO da differenti cause (per esempio, esposizione a fumo di tabacco e/o polveri organiche), si è qui fornita per la prima volta, per quanto ci è noto, l'evidenza che il fumo di tabacco resta associato a un marcatore di rischio cardiovascolare nella BPCO anche dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti noti. Inoltre, abbiamo rilevato come la quantificazione dell'esposizione al fumo di tabacco, piuttosto che lo stato di fumatore attuale, fosse il principale determinante di una maggior aPWV in pazienti con BPCO da lieve a moderata.

Un'aumentata rigidità arteriosa è stata ampiamente riportata nei pazienti con BPCO, principalmente in

quelli con forme severe della malattia.^{9,19,25,31,32} Sebbene i pazienti con BPCO lieve siano attualmente considerati a basso rischio per un povero esito cardiovascolare, una disfunzione vascolare sistemica è stata riportata in questi pazienti.^{18,33} La rigidità arteriosa è un segno di danno cardiovascolare precoce.⁹ Misurando la velocità d'onda del polso carotideo-femorale, un surrogato della aPWV, che è considerato il gold standard per la valutazione della rigidità arteriosa, il presente studio corrobora in un gran numero di pazienti consecutivi non selezionati la presenza di una funzione vascolare sistemica compromessa nelle forme di BPCO meno severe.³³

I legami fisiopatologici tra rischio cardiovascolare e BPCO rimangono oggetto di dibattito.⁹ È stato suggerito di mettere in relazione l'infiammazione sistemica persistente di basso grado e CVD nella BPCO, ma tuttora mancano chiare evidenze di questo rapporto.^{12,13} Uno studio ha dimostrato una debole correlazione positiva

tra la rigidità arteriosa e due biomarcatori di infiammazione (IL-6 e recettore solubile del fattore di necrosi tumorale 1) nella BPCO,³² ma questo dato non è stato confermato da altri.²⁵ Abbiamo trovato un'associazione tra la aPWV e il recettore solubile del fattore di necrosi tumorale 1 solo all'analisi bivariata e non siamo stati capaci di trovare nessuna associazione tra aPWV e IL-6. Non siamo nemmeno stati in grado di determinare alcuna correlazione tra aPWV e hsCRP, un marker infiammatorio che è stato rilevato essere elevato solo in un piccolo sottogruppo dei pazienti dello studio. I nostri rilievi quindi vanno contro l'ipotesi di un'infiammazione sistemica di basso grado, risultante da uno spillover di mediatori dell'infiammazione dal polmone al plasma, che potrebbe determinare disfunzione vascolare, almeno negli stadi lievi della BPCO.

Un'eccessiva attivazione del sistema nervoso simpatico potrebbe spiegare come la BPCO porti allo sviluppo di un'aumentata rigidità arteriosa.³⁴ In linea con quest'ipotesi, abbiamo rilevato come un ridotto BRS, indicante uno sbilanciamento simpatico/parasimpatico in favore del sistema simpatico, fosse associato (nell'analisi bivariata) con la aPWV nella presente serie di pazienti. Nondimeno, questa associazione non era più rilevata dopo aggiustamento per età, PA sistemica e BMI, suggerendo come uno o più di questi fattori contribuissero significativamente al deterioramento del BRS.

L'ipossia cronica è ritenuta capace di alterare struttura e funzione dei vasi ed è associata all'infiammazione sistemica.^{35,36} In pazienti con BPCO da lieve a moderata, l'ipossia è riportata alterare la rigidità arteriosa.¹⁸ In accordo con questi risultati, abbiamo rilevato come un aumentato gradiente alveolo-arterioso sia associato sia con la aPWV che con l'hsCRP nei pazienti con BPCO da lieve a moderata. Tuttavia, la cascata di eventi che collegano un incrementato gradiente alveolo arterioso con l'infiammazione sistemica e che portano alla rigidità arteriosa non si è potuta chiarire.

Nuovi biomarker di CVD sono emersi, tra cui sST2, un membro della famiglia del recettore dell'IL-1, che si crede rifletta lo stress cardiovascolare e abbia un valore prognostico.¹⁵ In studi basati sulla popolazione, livelli maggiori di sST2 sono stati associati con un incrementato rischio di insufficienza cardiaca, morte ed eventi cardiovascolari maggiori. In questo studio, riportiamo un'associazione tra aPWV e sST2 nei pazienti con BPCO senza malattie cardiovascolari manifeste. Ulteriori studi sono necessari per determinare se sST2 abbia qualche valore nella pratica clinica di routine per la stima del rischio cardiovascolare nei pazienti con BPCO.

Nei pazienti con BPCO severa, la rigidità arteriosa è associata in maniera indipendente con la severità dell'enfisema³¹ e della limitazione al flusso aereo.³² La degradazione sistemica dell'elastina (frammentazione dell'elastina e sostituzione del collagene nella matrice extracellulare) è stata suggerita come un meccanismo comune per la rigidità arteriosa e l'enfisema polmonare.³⁷ Anche nella BPCO lieve, una correlazione positiva tra rigidità arteriosa ed entità dell'enfisema, quantificata utilizzando la TAC ad alta risoluzione, è stata recentemente riportata in 12 pazienti con anamnesi di fumo di tabacco.³³ Una bassa capacità di diffusione del monossido di carbonio su singolo respiro (TLCO) è stata chiaramente collegata a marcatori strutturali di enfisema precoce.³⁸ Immagini TAC ad alta risoluzione per la quantificazione dell'enfisema non erano disponibili, ma non siamo riusciti a rilevare alcuna correlazione tra TLCO e aPWV nel presente ampio gruppo di pazienti non selezionati con BPCO. Le conseguenze sistemiche della BPCO causata da esposizioni diverse dal fumo di tabacco non sono state pienamente investigate. In particolare, le conseguenze cardiovascolari della BPCO secondaria all'esposizione a polveri organiche sono sconosciute.² Per quanto di nostra conoscenza, forniamo la prima evidenza che l'esposizione a polveri organiche non sia associata con un aumentato rischio di CVD in pazienti con BPCO da lieve a moderata.

Solo un recente studio ha valutato le variabili cardiovascolari nei pazienti con BPCO secondaria a un'esposizione differente dal fumo di tabacco: Golpe e coll.³⁹ hanno confrontato un gruppo di pazienti con BPCO causata da esposizione a fumo da biomassa vs un gruppo di pazienti con BPCO correlata a fumo di tabacco abbinati per sesso, età e funzionalità polmonare. Questi autori hanno ritrovato simile spessore intima-media carotideo, numero di placche carotidee e variabili della funzione endoteliale in ciascuno dei due gruppi di pazienti. Potrebbero esserci molte spiegazioni delle discrepanze con i nostri risultati. Primo, Golpe e coll. hanno studiato pazienti con BPCO con un FEV₁ medio post-broncodilatatore che era circa il 30% più basso di quello del presente studio ed è plausibile che le alterazioni cardiovascolari dipendano almeno in parte dalla severità della BPCO (a causa di severità dell'iperinflazione polmonare, infiammazione e ipossiemia).⁹ Secondo, l'esposizione al fumo da biomassa e alle polveri organiche non sono equivalenti, poiché il fumo da biomassa è composto sia da inquinanti gassosi (tra cui monossido di carbonio e biossido nitrico) che da microparticelle (tra cui nerofumo),² mentre le polveri organiche a cui sono esposti i lavoratori lattiero-caseari

comprendono prevalentemente componenti batteriche e fungine.⁴⁰

Sono presenti molte limitazioni nel nostro studio. Primo, il numero di pazienti in ciascun gruppo era piccolo, con conseguente carenza di potenza statistica. La potenza statistica è stata calcolata dall'obiettivo primario dello studio BALISTIC.²⁰ Per il presente studio, 76 soggetti hanno dovuto essere esclusi (quindi, solo 297 dei 373 inclusi nello studio originale BALISTIC sono stati analizzati). Il calcolo iniziale della potenza era quindi non più appropriato per questo studio, risultando in una minor effettiva potenza statistica che potrebbe spiegare la mancanza di significato dei nostri risultati. Secondo, riconosciamo come la rigidità arteriosa sia solo uno tra gli altri marcatori surrogati di morbilità cardiovascolare nella BPCO e non abbiamo valutato la funzione cardiovascolare con altre misure come la vasodilatazione mediata dal flusso e/o lo spessore intima-media carotideo. Ciò nonostante, tra questi marcatori, la rigidità arteriosa ha il più forte valore predittivo per eventi cardiovascolari oltre a quello dei classici fattori di rischio cardiovascolare ed è il più adatto all'utilizzo nella pratica clinica di routine.^{9,41} Terzo, alcuni altri fattori legati alla severità dell'ostruzione delle vie

aeree che potrebbero contribuire alla rigidità arteriosa, inclusi bassi livelli di attività fisica, non sono stati specificamente valutati. Quarto, la natura trasversale di questo studio non ha permesso nessuna valutazione di causalità.

Conclusioni

Oltre a confermare che un'umentata rigidità arteriosa può essere rilevata nei pazienti con BPCO, inclusi quelli a stadi da lieve a moderato di severità, il nostro studio indica che il fumo di tabacco è associato a un'umentata rigidità arteriosa in pazienti con una diagnosi stabilita di BPCO, anche dopo aggiustamento per fattori confondenti noti. Abbiamo anche riportato come pazienti con BPCO da lieve a moderata, secondaria all'esposizione a polveri organiche, non presentino un'umentata rigidità arteriosa. Questo rilievo suggerisce come la BPCO di per sé non sia sufficiente a spiegare l'incremento di rigidità arteriosa e come anche i fattori causali della malattia siano importanti. Infine, sST2, un marcatore associato a un aumentato rischio di scompenso cardiaco, morte ed eventi cardiovascolari maggiori, è correlato con la rigidità arteriosa nella BPCO e potrebbe essere interessante per valutazioni prospettiche del rischio cardiovascolare nei pazienti con BPCO.

Riconoscimenti

Contributi degli autori: T. S. è il garante del contenuto del manoscritto, inclusi i dati e l'analisi. Tutti gli autori riconoscono di essere responsabili per ogni aspetto del lavoro assicurando che i quesiti riguardo all'accuratezza o integrità di qualsiasi parte del lavoro siano appropriatamente investigati e risolti. B. D. e T. S. hanno fornito contributi sostanziali alla concezione del disegno del lavoro; A. G., L. B., S. H., M. B., B. D. e T. S. hanno effettuato tutte le analisi; J.-C. D. e B. D. hanno ottenuto il finanziamento dello studio; T. S. ha scritto la prima bozza del manoscritto e B. D., T. S., M. B., S. H., S. R., F. C., P. A., N. R. e J.-C. D. hanno revisionato il manoscritto rispetto a importanti contenuti intellettuali. Tutti gli autori hanno dato sostanziali contributi all'acquisizione, analisi o interpretazione dei dati per il lavoro e tutti gli autori hanno approvato il manoscritto.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno dichiarato a CHEST quanto segue: N. R. riporta sovvenzioni e compensi personali da Boehringer Ingelheim, Pfizer e Novartis e compensi personali da Teva, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Chiesi, Mundipharma, Cipla, Sano, Sandoz, 3M e Zambon, al di fuori del lavoro presentato. J. C. D. riporta

sovvenzioni, compensi personali e supporto non finanziario da Novartis Pharma; compensi personali e supporto non finanziario da GlaxoSmithKline, Chiesi, InterMune, AstraZeneca e Boehringer Ingelheim e supporto non finanziario da Stallergenes, al di fuori del lavoro presentato. Nessuna dichiarazione (T. S., A. G., M. B., S. R., S. H., F. C., L. B., P. A., B. D.).

Ruolo dello sponsor: Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e analisi dei dati o nella preparazione del manoscritto.

Altri contributi: Gli autori esprimono la loro riconoscenza ai pazienti che hanno partecipato allo studio. Ringraziano anche lo staff clinico che ha contribuito alle misurazioni. Sono grati ad Antonin Grisey, Fanny Petitcuenot, Pauline Rouxe e Marc Laplante, che hanno effettuato la maggior parte delle spirometrie del programma di screening. Gli autori ringraziano inoltre Michèle Rota e Annie Goguelin, che hanno effettuato le analisi di laboratorio e Nina Crowte per l'assistenza editoriale.

Informazioni aggiuntive: Le e-Appendici, e-Figure ed e-Tabelle sono reperibili nella sezione "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-582.
2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374(9691):733-743.
3. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(8):645-651.
4. Bolund AC, Miller MR, Sigsgaard T, Schlunssen V. The effect of organic dust exposure on long-term change in lung function: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2017;74(7):531-542.
5. Guillien A, Puyraveau M, Soumagne T, et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *Eur Respir J.* 2016;47(1):95-103.
6. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1245-1257.

7. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):73-83.
8. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):155-161.
9. Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pepin JL. Arterial stiffness in COPD. *Chest.* 2014;145(4):861-875.
10. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006;113(5):657-663.
11. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension.* 2003;41(1):183-187.
12. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-580.
13. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1207-1214.
14. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(5):969-974.
15. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012;126(13):1596-1604.
16. van Gestel AJ, Kohler M, Clarenbach CF. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Discov Med.* 2012;14(79):359-368.
17. Mancia G, GropPELLI A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol.* 1997;273(3 pt 2):H1555-H1560.
18. Cinarka H, Kayhan S, Gumus A, et al. Arterial stiffness measured via carotid femoral pulse wave velocity is associated with disease severity in COPD. *Respir Care.* 2014;59(2):274-280.
19. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):513-520.
20. Degano B, Bouhaddi M, Laplante JJ, et al. COPD in dairy farmers: screening, characterization and constitution of a cohort. The BALISTIC study [in French]. *Rev Mal Respir.* 2012;29(9):1149-1156.
21. Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med.* 2008;50(5):561-569.
22. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the Global Lung Function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-1343.
23. Soumagne T, Laveneziana P, Veil-Picard M, et al. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. *Thorax.* 2016;71(9):804-811.
24. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-2605.
25. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen MT, et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1306-1315.
26. Gole Y, Gargne O, Coulange M, et al. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(6):937-946.
27. Aguilaniu B, Maitre J, Diab S, Perrault H, Peronnet F. Detection of disturbances in pulmonary gas exchanges during exercise from arterialized earlobe PO₂. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;177(1):30-35.
28. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J.* 2015;45(1):227-243.
29. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-639.
30. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143(3):798-807.
31. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(12):1208-1214.
32. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1259-1265.
33. Zelt JT, Jones JH, Hirai DM, et al. Systemic vascular dysfunction is associated with emphysema burden in mild COPD. *Respir Med.* 2018;136:29-36.
34. Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(8):824-833.
35. Helin P, Garbarsch C, Lorenzen I. Effects of intermittent and continuous hypoxia on the aortic wall in rabbits. *Atherosclerosis.* 1975;21(3):325-335.
36. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, Collins P, Linnane SJ. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest.* 2010;138(1):47-51.
37. Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(7):606-612.
38. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax.* 2015;70(9):822-829.
39. Golpe R, Sanjuan-Lopez P, Martin-Robles I, Gonzalez-Juanatey C, Perez-de-Llano L, Lopez-Campos JL. Cardiovascular studies in patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke or tobacco. *Lung.* 2018;196(2):195-200.
40. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest.* 2009;136(3):716-725.
41. Laurent S, Alivon M, Beaussier H, Boutouyrie P. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann Med.* 2012;44(suppl 1):S93-S97.

Ricerca del target di saturazione di ossigeno ottimale nei pazienti critici

Analisi osservazionale dei dati presenti in ampi database di Terapie Intensive

Willem van den Boom, PhD; Michael Hoy, PhD; Jagadish Sankaran, PhD; Mengru Liu; Haroun Chahed; Mengling Feng, PhD; Kay Choong See, MBBS

PREMESSA: Nonostante valori bassi di saturazione di ossigeno siano generalmente considerati dannosi, recenti studi sui pazienti critici hanno dimostrato che strategie mirate a saturazioni di ossigeno elevate aumentano la mortalità. Dunque, resta da chiarire il target di saturazione di ossigeno ottimale. L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare il range di saturazione ottimale attraverso l'utilizzo di dati ricavati da casistiche reali.

METODI: Sono state condotte analisi retrospettive ripetute in due database elettronici: l'eICU Collaborative Research Database (eICU-CRD) e il database del Medical Information Mart for Intensive Care III (MIMIC). Sono stati inclusi solo i pazienti che erano stati sottoposti a ossigenoterapia per almeno 48h. Per analizzare l'associazione tra la mediana dei valori di saturazione di ossigeno, ottenuti mediante pulsossimetria (SpO_2), e la mortalità intraospedaliera è stata utilizzata una regressione non lineare. È stato ricavato un range ottimale di SpO_2 ed è stata analizzata l'associazione tra il tempo durante il quale è stato mantenuto il range di SpO_2 ottimale e la mortalità in ospedale. Tutti i modelli sono stati aggiustati per età, BMI, sesso e punteggio della Sequential Organ Failure Assessment. Le analisi per sottogruppi includono il tipo di Terapia Intensiva, la diagnosi principale e le comorbidità.

RISULTATI: Le analisi hanno identificato 26.723 pazienti nell'eICU-CRD e 8.564 nel MIMIC. Il range di SpO_2 ottimale era tra il 94 e il 98% in entrambi i database. La percentuale di tempo in cui i pazienti si mantenevano nel range di SpO_2 ottimale era associata a una riduzione della mortalità intraospedaliera [OR 80% vs 40% delle misurazioni all'interno del range ottimale, 0,42 (95% CI, 0,40-0,43) per il database eICU-CRD e 0,53 (95% CI, 0,50-0,55) per il database MIMIC]. Tale associazione è risultata coerente con quanto ottenuto nelle analisi per sottogruppi.

CONCLUSIONI: Il range di SpO_2 ottimale si è dimostrato essere tra il 94 e il 98% e dovrebbe essere tenuto in considerazione nei futuri trial clinici riguardanti l'ossigenoterapia.

CHEST Edizione Italiana 2020; 2:61-68

PAROLE CHIAVE: saturazione di ossigeno nel sangue; cartelle cliniche elettroniche; iperossiemia; Terapia Intensiva; ossigenoterapia; pulsossimetria

PER L'EDITORIALE A COMMENTO SI VEDA PAGINA 5

ABBREVIAZIONI: eICU-CRD = eICU Collaborative Research Database; MIMIC = Medical Information Mart for Intensive Care III; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; SpO_2 = saturazione di ossigeno ottenuta mediante pulsossimetria.

AFFILIAZIONI: Dal Yale-NUS College (Dr van den Boom e Mr Chahed), Department of Biological Sciences (Dr Sankaran) e dalla Saw Swee Hock School of Public Health (Dr Feng), National

University Health System, National University of Singapore; School of Electrical Engineering (Dr Hoy), Nanyang Technological University; School of Information Systems (Ms Liu), Singapore Management University, Singapore e Division of Respiratory and Critical Care Medicine (Dr See), University Medicine Cluster, National University Health System, Singapore. Drs Feng e See hanno contribuito in egual misura al manoscritto e condividono la paternità dello studio.

La sopravvivenza dell'essere umano richiede un'adeguata concentrazione di ossigeno nei tessuti, che dipende dall'ossigenazione del sangue. Nei pazienti critici, compromessi a livello cardiorespiratorio, i livelli di ossigeno nel sangue, generalmente misurati continuamente mediante pulsossimetria, come saturazione periferica di ossigeno (SpO_2), o in maniera discontinua usando la PaO_2 , sono ottenuti da strumenti come l'ossigeno supplementare, ventilazione meccanica e circolazione extracorporea. Tuttavia, il range ottimale di ossigenazione del sangue nei pazienti critici che richiedono ossigenoterapia non è ancora stato stabilito.

La relazione tra l'ossigenazione del sangue e gli outcome clinici non è verosimilmente lineare. Basse concentrazioni di ossigeno determinano ipossia tissutale e potenzialmente morte cellulare. Livelli elevati di ossigeno nel sangue possono indurre vasocostrizione dei letti vascolari principali (cerebrale o coronarico) e generano radicali liberi che determinano danno cellulare.¹ Inoltre, poiché alte concentrazioni di ossigeno inspirato possono determinare alti livelli di ossigeno nel sangue, si può presentare anche una tossicità diretta al polmone con atelettasie.^{1,2} Di conseguenza, l'ossigenazione del sangue e l'outcome sono legati da una relazione a "U", nonostante esistano pochi studi che lo dimostrino in maniera diretta.

Le evidenze a disposizione, elencate nell'ultima pagina dei supplementi disponibili online, presentano quattro importanti limitazioni. Innanzitutto, i ricercatori sono inclini a mostrare gli effetti dannosi dell'iperossiemia, ma non dell'ipossiemia. Per esempio, una revisione sistematica recente di 25 trial randomizzati riporta che una terapia con ossigeno supplementare impostata per ottenere una $SpO_2 > 96\%$ aumenta la mortalità se confrontata con una $SpO_2 < 96\%$, ma non viene definito nessun limite inferiore di sicurezza.³ Secondo, alcuni studi assumono una relazione lineare tra ossigenazione e mortalità,⁴ che biologicamente è poco probabile. Terzo, alcuni studi hanno usato la PaO_2 piuttosto che la SpO_2 per determinare l'ossigenazione.⁴⁻⁶ Poiché la PaO_2 non può essere misurata in continuo, tale metodo potrebbe avere dei limiti di risoluzione nell'identificare iperossie-

mia o ipossiemia e potrebbe non permettere la correlazione di outcome con la proporzione del tempo trascorso nel range target di ossigenazione. È interessante notare che uno studio su pazienti con sepsi ha mostrato una sopravvivenza ottimale con una PaO_2 di 300 mm Hg,⁷ valore che in altri studi è considerato come iperossiemia. In ultimo, trial randomizzati^{8,9} e alcuni studi osservazionali^{6,10-13} hanno definito categorie arbitrarie di ossigenazione non considerandola una variabile continua e pertanto era impossibile definire un range target ottimale. Inoltre, usare categorie che includono contemporaneamente valori di ossigenazione fisiologici e patologici potrebbe portare a risultati contrastanti.^{3,5} A titolo di esempio, uno studio di corte ha riportato mortalità più elevate nei pazienti con normossiemia (definita come PaO_2 tra 60 e 120 mmHg) rispetto a ipossiemia (definita come < 60 mmHg).¹⁰

Altri studi¹⁴⁻¹⁷ riportano che l'iperossiemia è frequente nelle Terapie Intensive, con valori di iperossiemia che vanno da 15 a $> 70\%$ nei pazienti critici e ciò si associa a un limitato intervento da parte dei clinici. Spesso in questi casi non ci sono linee guida chiare a disposizione del personale medico riguardo all'ossigenoterapia. La mancanza di evidenze sul target di saturazione ottimale contribuisce a questa situazione. Dati gli effetti avversi dell'iperossiemia, la sua prevalenza fornisce un'opportunità di migliorare gli outcome.

Uno studio multicentrico su larga scala era dunque necessario per chiarire quale fosse un target di saturazione di ossigeno che guidasse la pratica clinica e le prospettive di ricerca future. Tale studio è ora possibile mediante l'utilizzo di risorse di big data come l'eICU Collaborative Research Database (eICU-CRD)¹⁸ e il Medical Information Mart for Intensive Care III (MIMIC),¹⁹ che sono raccolte di dati a libero accesso, relative ai pazienti ricoverati in Terapia Intensiva. Senza assumere questa correlazione come assoluta, l'obiettivo del presente studio è quello di definire un range di ossigenazione ottimale correlando la SpO_2 con la mortalità. In seguito valuteremo questo range di saturazione correlando il tempo in cui la SpO_2 si manteneva all'interno di questo range con la mortalità. Analisi ripetute usando l'eICU-CRD e il MIMIC mostrano l'attendibilità dei risultati ottenuti.

Materiali e metodi

Descrizione dei dati

I dati sono stati raccolti da eICU-CRD v2.0 e da MIMIC v1.4 in accordo con gli standard etici della commissione di revisione istituzionale del Massachusetts Institute of Technology (no. 0403000206) e con la Dichiarazione di Helsinki 1964, nonché con i suoi successivi emenda-

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo studio è finanziato dal Singapore Ministry of Education Academic Research Fund Tier 1 [R-608-000-199-733] e Tier 2 [MOE2016-T2-2-135]. Inoltre, è supportato dal National University of Singapore Start-up Grant [WBS R-608-000-172-133].

CORRESPONDENZA: Willem van den Boom, PhD, Yale-NUS College, 16 College Ave W, #01-220, Singapore 138527, Singapore; e-mail: willem@yale-nus.edu.sg

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.015>.

CHEST 2020; 157(3):566-573

menti. L'eICU-CRD include 200.859 ricoveri in Terapia Intensiva nel 2014 e 2015 su 139.367 pazienti in 208 ospedali degli Stati Uniti. Il MIMIC include 61.532 ricoveri in Terapia intensiva tra il 2001 e il 2012 su 46.476 pazienti al Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston, Massachusetts. Entrambi i database sono conservati dal Laboratory for Computational Physiology al Massachusetts Institute of Technology. Essi includono rilevazioni orarie dai monitor al letto del paziente, la registrazione delle caratteristiche demografiche, le diagnosi secondo l'International Classification of Diseases, Ninth Revision, i codici e altri dati clinici raccolti durante la comune pratica medica. L'uso di questi database è estensivamente documentato e ha codifiche pubbliche che lo rendono disponibile a una comunità di utenti.²⁰ Questo studio è pubblicato in accordo con le indicazioni della dichiarazione Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology.²¹

L'outcome primario è la mortalità intraospedaliera, mentre la mortalità in Terapia Intensiva è l'outcome secondario. La variabile indipendente primaria è stata la SpO₂ durante ossigenoterapia, che poteva includere ossigeno supplementare come cannule nasali, ventilazione invasiva e non invasiva. Abbiamo considerato la mediana dei valori di SpO₂ durante ossigenoterapia come misura del trend delle variazioni di ossigenazione. Inoltre, abbiamo considerato la proporzione delle misurazioni che rientravano nel range per valutare l'ossigenoterapia. La SpO₂ è generalmente misurata una volta ogni ora sia nell'eICU-CRD sia nel MIMIC. Le misurazioni sono state verificate e inserite in una tabella da un infermiere.

Di seguito i criteri di esclusione: riammissione in Terapia Intensiva; pazienti con età < 16 anni; ricovero in Terapia intensiva con ossigenoterapia di durata < 48h, con valori di SpO₂ < 24, o in assenza di evidenze di ossigeno supplementare con una FiO₂ > 21% o la mancata registrazione di una velocità di flusso di ossigeno. Così come con la SpO₂, un infermiere inseriva i dati di FiO₂ e di entità del flusso di ossigeno, regolarmente in modo che fosse possibile determinare chi stava ricevendo ossigeno supplementare. Solo gli ospedali con almeno 10 ricoveri in Terapia Intensiva sono stati inclusi nella corte di dati per migliorare l'identificabilità del modello statistico che ne derivava.

Risultati

La Figura 1 descrive la selezione di 26.723 e 8.564 ricoveri in Terapia Intensiva utilizzati per le analisi, che rientrano nei criteri di inclusione dello studio, sul totale di 200.859 e 61.532 ricoveri in Terapia Intensiva registrati su eICU-CRD e MIMIC, rispettivamente. La Tabella 1 riassume le caratteristiche demografiche e cliniche. La mortalità intraospedaliera e il punteggio SOFA sono più alti nei casi selezionati rispetto ai casi totali di eICU-CRD e MIMIC. Questo è probabilmente dovuto al fatto che sono stati selezionati solo i ricoveri in Terapia Intensiva che avevano previsto ossigenoterapia per almeno 48h. Le caratteristiche delle misurazioni della SpO₂ sono comparabili tra eICU-CRD e MIMIC.

La Figura 2 mostra un'associazione a "U" tra la mortalità e la mediana dei valori di SpO₂ ($p < 0,0001$ sia per eICU-CRD sia per MIMIC). Nonostante l'ipossiemia correli in maniera più forte con la mortalità, anche l'iperossiemia è associata a un aumento della mortalità. La Tabella 2 lo conferma, sia aggiustando per i fattori confondenti sia non effettuando aggiustamenti. I valori mediani di SpO₂ 100, 96 e 92% nella Tabella 2 sono stati selezionati sulla base del fatto che la parte più bassa della curva a

Analisi statistica

Il fatto che sia l'ipossiemia sia l'iperossiemia siano associate a eventi avversi suggerisce una relazione non lineare tra SpO₂ e mortalità. Modelli additivi generalizzati,²² cioè un tipo di regressione multivariata, tengono in considerazione tale non linearità. Essi sono stati usati per stabilire l'associazione tra la mediana dei valori di SpO₂ e la mortalità, normalizzando per età, peso, sesso, punteggio della Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)²³ in prima giornata di ricovero in Terapia Intensiva e durata dell'ossigenoterapia (qualsiasi supporto per ossigeno supplementare, ventilazione non invasiva e ventilazione meccanica). Inoltre, per l'eICU-CRD, l'ospedale è stato incluso come intercetta casuale per identificare la correlazione tra i casi dello stesso ospedale e per mitigare i bias dovuti alle differenze tra ospedali. I risultati hanno portato a individuare un range ottimale di ossigenoterapia. Successivamente, abbiamo calcolato l'associazione tra la mortalità e la proporzione di misurazioni di SpO₂ in questo range. Tutti i predittori continui sono stati trattati come se potenzialmente avessero un'associazione non lineare.

Le caratteristiche della coorte aggiuntiva sono rappresentate nella e-Tabella 1; la sensibilità e le analisi per sottogruppo, i risultati della mortalità in Terapia Intensiva (outcome secondario), qui esclusi i risultati dei ricoveri in Terapia Intensiva per i quali l'ossigenoterapia è risultata di durata inferiore alle 48h o perché le misurazioni di SpO₂ erano troppo poche, e i risultati di conferma ottenuti utilizzando G-computation (un metodo per stimare gli effetti causali della SpO₂ sulla mortalità ospedaliera) sono forniti nelle e-Figure da 1 a 30. Per far fronte alle questioni riguardanti la dipendenza dal fattore tempo dell'esposizione all'ossigeno, l'analisi della sensibilità ha considerato solo le misurazioni di SpO₂ durante le prime 24, 48, o 72h di un ciclo di ossigenoterapia. Poiché il punteggio della Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV²⁴ è immediatamente disponibile nell'eICU-CRD, una delle analisi di sensibilità utilizza questo punteggio al posto di quello SOFA come variabile di controllo. Le analisi per sottogruppi includono il tipo di ossigenoterapia, tipo di Terapia Intensiva, etnia e presenza di comorbilità, come fibrillazione atriale e BPCO.

I codici sorgente di tutte le analisi sono reperibili online (https://github.com/nus-mornin-lab/oxygenation_kc).

"U" nella Figura 2 corrisponde a valori di circa 96%, i valori di 92 e 100% sono stati aggiunti per mantenere una simmetria.

L'effetto dell'ipossiemia e dell'iperossiemia sulla mortalità giustifica un range di SpO₂ sia con un limite inferiore che uno superiore. Poi abbiamo valutato come il tempo trascorso con i valori di SpO₂ inclusi in questo range correlasse con la mortalità.

La Figura 3 mostra l'associazione della mortalità con il tempo in cui i valori di SpO₂ si mantenevano all'interno del range stabilito e la proporzione delle misurazioni di SpO₂ effettuate al di fuori del limite inferiore e superiore di questo range ($p < 0,0001$ per tutte le associazioni sia per eICU-CRD che per MIMIC). All'interno del range 80% vs 40% del tempo è associato con rischio di mortalità in entrambi i database eICU-CRD (OR aggiustato, 0,42; 95% CI, 0,40-0,43) e MIMIC (OR aggiustato, 0,53; 95% CI, 0,50-0,55), (Tabella 2). Abbiamo scelto di presentare il confronto tra 80% vs 40% del tempo con valori di SpO₂ tra 94 e 98% nella Tabella 2 poiché 40% appare frequentemente nei dati della Tabella 1 e anche l'80% sembra facilmente ottenibile dall'analisi dei dati: il 7% dei dati eICU-CRD analizzati e il 5% dei dati del MIMIC

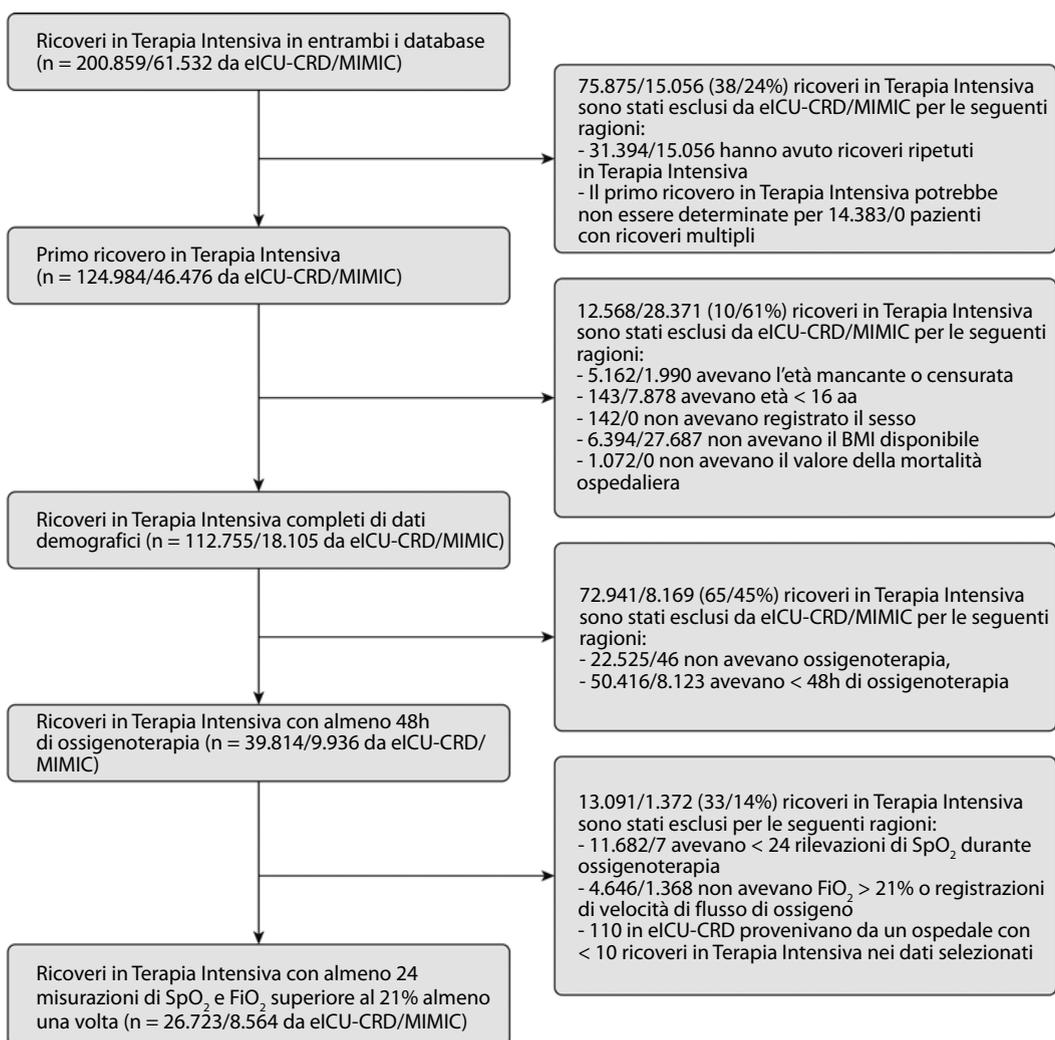


Figura 1 – Diagramma di flusso dei casi inclusi. Rappresentazione visiva di come i 26.723/8.564 ricoveri in Terapia Intensiva che abbiamo analizzato sono stati selezionati tra i 200.859/61.532 ricoveri in Terapia Intensiva di eICU-CRD/MIMIC. eICU-CRD = eICU Collaborative Research Database; MIMIC = Medical Information Mart for Intensive Care III; SpO₂ = saturazione dell'ossigeno derivata dalla pulsossimetria.

avevano > 80% di misurazioni di SpO₂ tra 94 e 98%. La e-Figura 3 mostra ulteriormente la distribuzione di queste proporzioni nei dati. La Tabella 2 e la Figura 3 confermano che la SpO₂ > 98% è associata (p < 0,0001 per eICU-CRD e MIMIC) con aumento della mortalità, a supporto del bisogno di un obiettivo al limite superiore del range.

La sensibilità e le analisi per sottogruppi sono coerenti con questi risultati a eccezione del fatto che il grado di incertezza è maggiore per alcuni sottogruppi in cui la dimensione del campione è più piccola.

Discussione

Le nostre analisi ripetute in due ampi database hanno mostrato in maniera consistente che, tra i pazienti che richiedono ossigenoterapia, la mortalità intraospedaliera ha una correlazione a “U” con i valori di SpO₂. L'analisi

retrospettiva dei dati ha mostrato una mortalità più bassa per valori mediani di SpO₂ compresi tra il 94 e il 98% e quando i pazienti trascorrono la maggior parte del tempo in questo range. I risultati sono stati ottenuti in presenza di diversi tipi di ossigenoterapia, tra diversi sottogruppi basati sulla diagnosi o sulle comorbidità, e anche sostituendo la mortalità in Terapia Intensiva con la mortalità intraospedaliera.

Le analisi di sensibilità basate sulle misurazioni precoci di SpO₂ (entro le 24, 48 e 72h dall'ammissione in Terapia Intensiva) hanno confermato i risultati che avevamo precedentemente ottenuto usando tutte le misurazioni di SpO₂. Questo suggerisce che la risoluzione della patologia, associata a una riduzione della mortalità, non è stata la causa dei valori di SpO₂ ottenuti nel range valutato tra 94 e 98% e che quel range era in egual misura associato con la riduzione della mortalità durante tutto il ricovero in Terapia Intensiva. Inoltre,

TABELLA 1] Caratteristiche demografiche e cliniche

Caratteristica	Media \pm SD o Conteggio (%)	Quartile 1	Mediana	Quartile 3
Raccolta dei dati	112.755 ricoveri in Terapia Intensiva da eICU-CRD con dati demografici			
Età, aa	62 \pm 17	52	64	75
BMI, kg/m ²	29 \pm 8,2	24	28	33
Punteggio SOFA	4,5 \pm 3,2	2,0	4,0	6,0
Mortalità ospedaliera	10.417 (9%)			
Sesso femminile	50.987 (45%)			
Raccolta dei dati	26.723 ricoveri in Terapia Intensiva da eICU-CRD con almeno 48h di O ₂ terapia e 24 misurazioni di SpO ₂			
Età, aa	64 \pm 15	55	66	76
BMI, kg/m ²	30 \pm 8,9	24	28	34
Punteggio SOFA	6,0 \pm 3,4	4,0	6,0	8,0
Mortalità ospedaliera	3.841 (14%)			
Sesso femminile	12.120 (45%)			
Durata O ₂ terapia, h	157 \pm 155	71	109	185
Mediana SpO ₂ , %	97 \pm 2,0	96	97	99
Prop. di SpO ₂ 94-98%	0,53 \pm 0,21	0,39	0,56	0,68
Raccolta dei dati	18.105 ricoveri in Terapia Intensiva da MIMIC con dati demografici			
Età, aa	64 \pm 16	54	65	76
BMI, kg/m ²	29 \pm 7,2	24	27	32
Punteggio SOFA	4,5 \pm 3,1	2,0	4,0	6,0
Mortalità ospedaliera	1.783 (10%)			
Sesso femminile	6.937 (38%)			
Raccolta dei dati	8.564 ricoveri in Terapia Intensiva da MIMIC con almeno 48h di O ₂ terapia e 24 misurazioni di SpO ₂			
Età, aa	64 \pm 16	55	67	77
BMI, kg/m ²	29 \pm 7,7	24	28	32
Punteggio SOFA	5,5 \pm 3,4	3,0	5,0	8,0
Mortalità ospedaliera	1.250 (15%)			
Sesso femminile	3.449 (40%)			
Durata O ₂ terapia, h	205 \pm 228	74	122	240
Mediana SpO ₂ , %	97 \pm 1,7	96	98	99
Prop. di SpO ₂ 94-98%	0,54 \pm 0,19	0,41	0,56	0,68

Riassunto delle caratteristiche demografiche e cliniche dei ricoveri in Terapia Intensiva. Esse sono suddivise tra eICU-CRD e MIMIC. Le statistiche sono presentate per la coorte analizzata per la coorte non limitata avendo ossigenoterapia e misurazioni di SpO₂. eICU-CRD = eICU Collaborative Research Database; MIMIC = database del Medical Information Mart for Intensive Care III; Prop. = proportion; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; SpO₂ = saturazione di ossigeno derivata da pulsossimetria.

per quanto riguarda l'analisi per sottogruppi, la sensibilità delle analisi ripetute utilizzando sia l'eICU-CRD che il MIMIC ha mostrato risultati coerenti, nonostante la pratica clinica sia in continua evoluzione: il MIMIC rispecchia una pratica clinica meno attuale (dal 2001 al 2012) mentre l'eICU-CRD rappresenta una pratica clinica più aggiornata (dal 2014 al 2015).

Un mezzo alternativo per misurare i livelli di ossigeno nel sangue è la misurazione della PaO₂. Tuttavia, la SpO₂ fornisce dei vantaggi pratici, tra i quali la possibilità di misurare l'ossigenazione in maniera economica, non

invasiva e riproducibile. La SpO₂ inoltre è di maggiore rilevanza clinica in quanto le variazioni di ossigeno inspirato e i parametri della ventilazione si basano sui cambiamenti di SpO₂ e non sull'emogasanalisi eseguita in maniera discontinua. Per quanto riguarda il range di SpO₂ tra 94 e 98%, la correlazione tra SpO₂ e PaO₂ dovrebbe essere adeguata con un basso rischio di sottostimare sia l'iperossimemia che l'iperossemia.²⁵ Inoltre, usare la SpO₂ per regolare l'ossigeno supplementare è meglio che basarsi sulla frazione di ossigeno inspirata che rischia di provocare una sovra-ossigena-

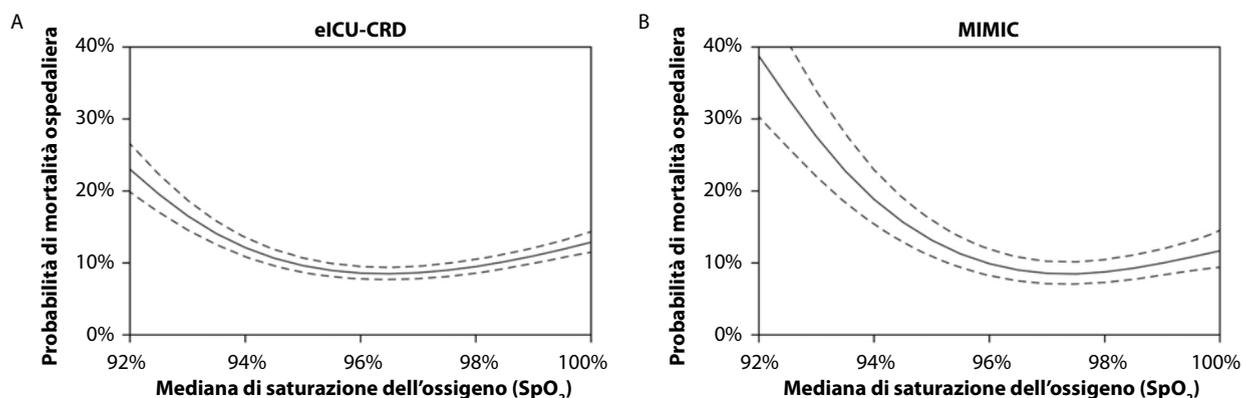


Figura 2 – Probabilità di mortalità ospedaliera vs SpO₂ mediana. Riepilogo visivo dell'associazione tra saturazione mediana di ossigeno nel sangue e la probabilità di mortalità ospedaliera dal modello additivo generalizzato su (A) 26.723 ricoveri in Terapia Intensiva da eICU-CRD e (B) 8.564 ricoveri in Terapia Intensiva da MIMIC. La linea continua è la previsione media e le linee tratteggiate sono i 95% CI. Si veda la legenda della Figura 1 per la spiegazione delle abbreviazioni.

zione in pazienti con un ridotto gradiente di ossigeno alveolare-arterioso e di sotto-ossigenazione in pazienti in cui tale gradiente è ampio.

È interessante notare come uno studio randomizzato abbia mostrato che un target di SpO₂ tra 94 e 98% conferiva un beneficio in termini di mortalità rispetto all'utilizzo di un target tra 97 e 100% (mortalità in Terapia Intensiva, 11,6% vs 22,0% [p = 0,01]; mortalità intraospedaliera, 24,2% vs 33,9% [p = 0,03]).⁸ Nonostante non fosse in cieco, questi risultati supportano l'adozione di un range tra 94 e 98%. Un discorso a parte merita la popolazione pediatrica: alcuni studi hanno riportato una maggiore mortalità per ipossiemia permissiva (SpO₂, 85-89%).^{26,27} Questo studio ha dimostrato inoltre che valori di SpO₂ < 94% erano associati a un incremento della mortalità, sottolineando la necessità di cautela se i trial su pazienti adulti includono quelli con ipossiemia permissiva.

I nostri risultati sono potenzialmente di rilevanza clinica e supportano la British Thoracic Society nel raccomandare un target dal 94 al 98% per la maggior parte dei malati critici.²⁸ Alcune evidenze suggeriscono che prevalga nella pratica clinica un uso eccessivo dell'ossi-

genoterapia, che sia associata a esiti sfavorevoli, tra i quali maggiore numero di giorni di ventilazione meccanica e ospedalizzazioni più lunghe.¹⁴⁻¹⁷ Mantenere la SpO₂ tra 94 e 98% potrebbe ottimizzare la sopravvivenza per i pazienti che richiedono ossigenoterapia.²⁹ Poiché la pulsossimetria è ampiamente diffusa ed economica, l'implementazione dell'utilizzo del target da 94 a 98% dovrebbe essere fattibile anche in contesti in cui le risorse a disposizione sono limitate.

Nonostante il nostro studio fornisca evidenze basate su analisi osservazionali del range target tra 94 e 98% di SpO₂, il target non dovrebbe essere applicato in alcune circostanze. Per i pazienti con ARDS grave, i parametri della ventilazione necessitano di limitare lo stress e lo strain del polmone.³⁰ Un limite più basso di SpO₂ < 94% potrebbe dunque costituire un target, fintanto che il paziente non sviluppa ipossia tissutale. Inoltre, i nostri risultati non dovrebbero essere estesi a pazienti che non sono ipossiemicici, che sono ad alto rischio di scompenso respiratorio da ipercapnia, che sono sottoposti a circolazione extracorporea o che non sono in ossigenoterapia, poiché questi soggetti non sono stati inclusi nelle presenti analisi.

TABELLA 2] OR (95% CI) della mortalità ospedaliera basata sulla mediana dei valori di SpO₂ e dal range SpO₂ derivato

Comparison	Mediana SpO ₂		80% vs 40% di misurazioni di SpO ₂ Measurements	
	92% vs 96%	100% vs 96%	Entro 94-98%	Sopra 98%
eICU-CRD				
Aggiustata	3,2 (2,9-3,5)	1,6 (1,5-1,6)	0,42 (0,40-0,43)	1,19 (1,16-1,22)
Non aggiustata	2,5 (2,3-2,8)	2,0 (2,0-2,1)	0,33 (0,32-0,38)	1,39 (1,36-1,42)
MIMIC				
Aggiustata	5,8 (4,8-6,9)	1,2 (1,1-1,3)	0,53 (0,50-0,55)	1,28 (1,19-1,38)
Non aggiustata	4,8 (3,9-6,0)	1,3 (1,2-1,3)	0,51 (0,48-0,55)	1,25 (1,15-1,35)

OR della mortalità intraospedaliera con 95% CI tra parentesi ottenuto da modelli additivi generalizzati sull'effetto della mediana di SpO₂, sulla proporzione di misurazione di SpO₂ tra 94 e 98%, e la proporzione di misurazioni di SpO₂ > 98%. L'OR è stato calcolato con (aggiustato) e senza (non aggiustato) controllare i fattori confondenti. Si veda la legenda della Tabella 1 per la spiegazione delle abbreviazioni.

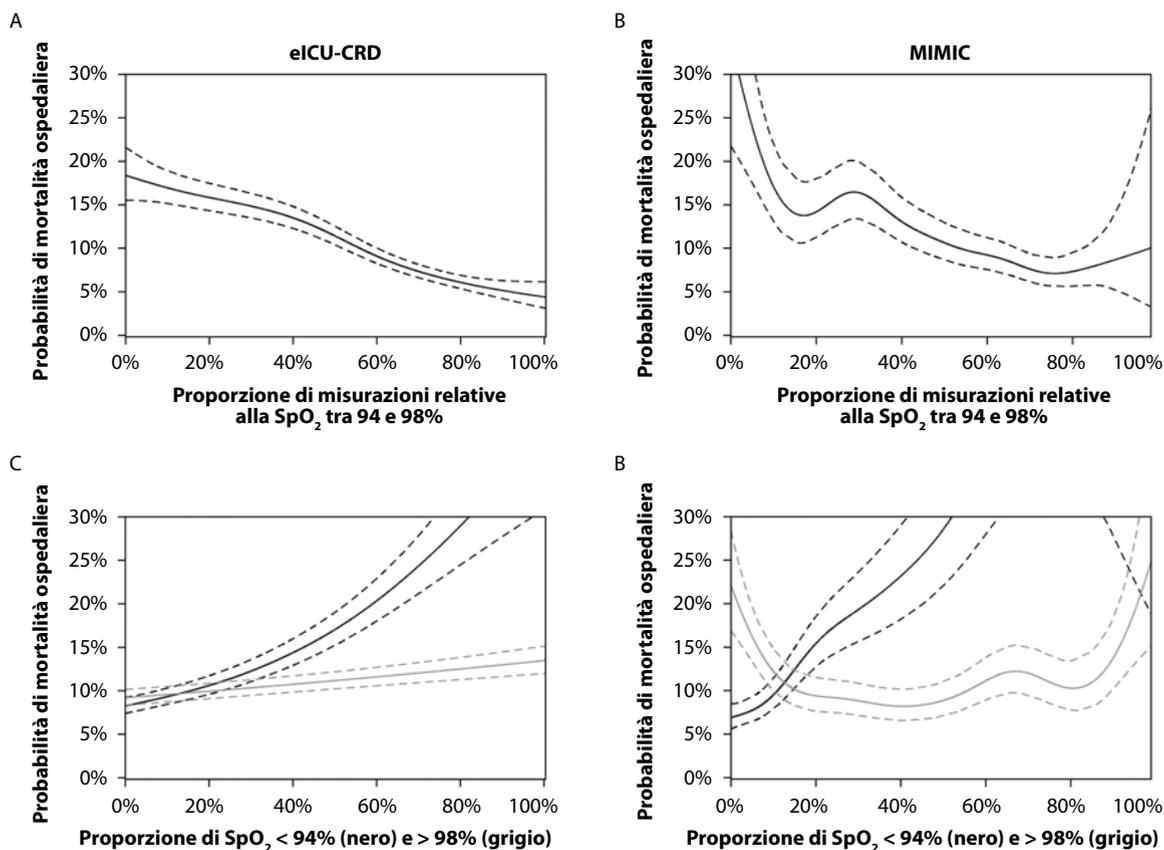


Figura 3 – Probabilità della mortalità ospedaliera vs proporzione di tempo con SpO_2 compresa tra 94 e 98%. Riepilogo visivo dell'associazione fra proporzione delle misurazioni di SpO_2 tra 94 e 98% e probabilità della mortalità ospedaliera dal modello additivo generalizzato su (A) 26.723 ricoveri in Terapia Intensiva da eICU-CRD e (B) 8.564 ricoveri in Terapia Intensiva da MIMIC, così come la stessa in rapporto alla proporzione delle misurazioni < 94% e > 98% (C e D, rispettivamente). Le linee continue sono la previsione media e le linee tratteggiate sono i 95% CI. Si veda la legenda della Figura 1 per la spiegazione delle abbreviazioni.

Nonostante l'ampia dimensione del campione abbia consentito analisi multiple per sottogruppi e analisi di sensibilità, questo studio presenta alcune limitazioni. Innanzitutto, i dati provengono dagli Stati Uniti, e pertanto i risultati non sono totalmente applicabili in qualsiasi Terapia Intensiva, con differenti pratiche cliniche e risorse. In secondo luogo, nonostante siano stati fatti gli aggiustamenti per le covariate, permangono alcuni fattori confondenti. In particolare, il fattore confondente relativo all'indicazione (all'inizio della terapia N.d.T.) potrebbe sovrastimare l'associazione tra ipossiemia e mortalità, che noi abbiamo smorzato aggiustando per la gravità della malattia e riportando la coerenza dei nostri risultati usando l'analisi per sottogruppi in relazione al tipo di malattia. Per contro, noi abbiamo sottostimato l'associazione tra iperossiemia e mortalità, nonostante questa associazione rimanga statisticamente significativa nella presente analisi grazie all'elevato numero di campioni.

Si noti che il range tra 94 e 98% era stato stabilito in maniera retrospettiva senza conoscere quale fosse il target di saturazione di ossigeno dell'ossigenoterapia.

Per ovviare completamente al problema dei fattori confondenti, un trial randomizzato rappresenterebbe il disegno di studio ideale. Gli operatori sanitari potrebbero essere in cieco rispetto ai target di ossigenazione del sangue modificando per via elettronica i pulsossimetri.²⁶ In studi clinici precedenti sull'ossigenoterapia, le soglie di SpO_2 o PaO_2 nei diversi gruppi erano essenzialmente arbitrarie. Il presente studio fornisce solide basi per la selezione di target di SpO_2 nei gruppi di trattamento. Data la relazione a "U" tra SpO_2 e mortalità, probabilmente tre, piuttosto che due gruppi di trattamento sono necessari per confrontare gli effetti terapeutici quando i livelli di ossigeno superano, stanno all'interno, oppure al di sotto del range target.

Conclusioni

Tra i pazienti che richiedono ossigenoterapia, si è osservata una mortalità più bassa per valori di SpO_2 compresi tra 94 e 98%. Questo range dovrebbe essere ampiamente applicato nonostante le diverse caratteristiche dei pazienti e le condizioni. Studi randomizzati futuri potrebbero utilizzare range tra 94 e 98% di SpO_2 come target di riferimento.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: M. F. e K. C. S. hanno ideato lo studio. W. V. D. B., M. H. e H. C. hanno curato i dati. W. V. D. B. ha effettuato l'analisi dei dati. W. V. D. B. e K. C. S. hanno prodotto la prima bozza del manoscritto e tutti gli altri autori hanno fornito un feedback sul manoscritto. W. V. D. B. aveva pieno accesso ai dati e K. C. S. ha avuto la responsabilità finale di decidere per la sottomissione del manoscritto ai fini della pubblicazione.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Nessuna dichiarazione.

Altri contributi: Gli autori ringraziano Matthieu Komorowski per aver fornito il suo codice per calcolare il punteggio SOFA nell'eICU-CRD.

Ruolo dello sponsor: Lo sponsor non ha avuto ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati o nella preparazione del manoscritto.

Informazioni aggiuntive: La e-Tabella e le e-Figure sono reperibili nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

- Geoghegan P, Keane S, Martin-Loeches I. Change in the air: dying to breathe oxygen in acute respiratory distress syndrome? *J Thorac Dis.* 2018;10(suppl 18):S2133-S2137.
- Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(3):180-190.
- Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10131):1693-1705.
- Russell DW, Janz DR, Emerson WL, et al. Early exposure to hyperoxia and mortality in critically ill patients with severe traumatic injuries. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):29.
- Eastwood G, Bellomo R, Bailey M, et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(1):91-98.
- Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care.* 2011;15(2):R90.
- Zhang Z, Ji X. Quadratic function between arterial partial oxygen pressure and mortality risk in sepsis patients: an interaction with simplified acute physiology score. *Sci Rep.* 2016;6:35133.
- Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(15):1583-1589.
- Ranchord AM, Argyle R, Beynon R, et al. High-concentration versus titrated oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction: a pilot randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2012;163(2):168-175.
- Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit Care.* 2018;22(1):9.
- Helmerhorst HJ, Arts DL, Schultz MJ, et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med.* 2017;45(2):187-195.
- Patel JK, Kataya A, Parikh PB. Association between intra- and post-arrest hyperoxia on mortality in adults with cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2018;127:83-88.
- Rincon F, Kang J, Maltenfort M, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2014;42(2):387-396.
- de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):46-51.
- Itagaki T, Nakano Y, Okuda N, et al. Hyperoxemia in mechanically ventilated, critically ill subjects: incidence and related factors. *Respir Care.* 2015;60(3):335-340.
- Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, Glassford NJ, Bellomo R. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. *J Crit Care.* 2013;28(5):647-654.
- Rachmale S, Li G, Wilson G, Malinchoc M, Gajic O. Practice of excessive F(10(2)) and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Respir Care.* 2012;57(11):1887-1893.
- Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD, Celi LA, Mark RG, Badawi O. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. *Sci Data.* 2018;5:180178.
- Johnson AEW, Pollard TJ, Shen L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Scientific Data.* 2016;3.
- Johnson AEW, Stone DJ, Celi LA, Pollard TJ. The MIMIC Code Repository: enabling reproducibility in critical care research. *J Am Med Informatics Assoc.* 2018;25(1):32-39.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):W-163-W-194.
- Wood SN. *Generalized Additive Models: An Introduction with R.* 2nd ed. London, England: Chapman and Hall/CRC; 2017.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.
- Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1297-1310.
- Durlinger EMJ, Spoelstra-de Man AME, Smit B, et al. Hyperoxia: at what level of SpO₂ is a patient safe? A study in mechanically ventilated ICU patients. *J Crit Care.* 2017;39:199-204.
- Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1959-1969.
- Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA.* 2018;319(21):2190-2201.
- O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax.* 2017;72(suppl 1):ii1-ii90.
- Choudhury A, Young G, Reyad B, Shah N, Rahman R. Can we improve the prescribing and delivery of oxygen on a respiratory ward in accordance with new British Thoracic Society oxygen guidelines? *BMJ Open Qual.* 2018;7(4):e000371.
- Hubmayr RD, Kallet RH. Understanding pulmonary stress-strain relationships in severe ARDS and its implications for designing a safer approach to setting the ventilator. *Respir Care.* 2018;63(2):219-226.

Test del cammino dei 6 minuti

Ruolo clinico, tecnica, codifica e rimborso

Priya Agarwala, MD; Steve H. Salzman, MD

Il test del cammino di 6 minuti (6-min walk test, 6MWT) è un esame comunemente impiegato per la valutazione obiettiva della capacità di esercizio fisico nella gestione di pazienti con insufficienza respiratoria da moderata a severa. Diversamente dai test di funzionalità respiratoria, il 6MWT riesce a valutare anche le manifestazioni extrapolmonari spesso presenti nella malattia respiratoria cronica, inclusi gli aspetti cardiovascolari, la fragilità, la sarcopenia, e il cancro. Al contrario del test da sforzo cardiopolmonare, questo test non necessita di apparecchiature complesse o particolare esperienza tecnica. In questo test, sicuro e di bassa complessità, al paziente è richiesto di camminare il più a lungo possibile su un percorso di 30 metri in un corridoio scarsamente trafficato per un tempo di 6 minuti, avendo come obiettivo primario la distanza percorsa in 6 minuti di cammino (6MWD), misurata in metri. Vi è stato inoltre interesse in altri indici derivati, come il prodotto distanza-desaturazione (nadir della saturazione arteriosa periferica di ossigeno per distanza percorsa), che in piccoli studi si è dimostrato predittivo di morbilità e mortalità in alcune patologie respiratorie croniche. È richiesta una speciale attenzione alla metodologia per produrre risultati attendibili e riproducibili. Fattori che possono influire sulla distanza percorsa sono le caratteristiche del tracciato (ininterrotto piuttosto che rettilineo) e la sua lunghezza, la quantità di ossigeno disponibile e la sua portabilità, istruzioni efficaci, l'incoraggiamento verbale. In assoluto la 6MWD e i cambiamenti nella 6MWD sono predittivi di morbilità e mortalità nei pazienti con BPCO, ipertensione polmonare arteriosa, fibrosi polmonare idiopatica e pazienti in attesa di trapianto polmonare, sottolineando il suo utilizzo nel processo decisionale e nelle sperimentazioni cliniche. Da gennaio 2018, il codice 94620 della Current Procedural Terminology (semplice test da stress polmonare) è stato cancellato e rimpiazzato attraverso due nuovi codici, il 94617 e 94618. Il codice 94617 include il test da sforzo per il broncospasmo e include la spirometria effettuata prima e dopo l'esercizio fisico, la registrazione elettrocardiografica e la pulsossimetria. Il codice 94618, test da stress polmonare (per esempio il 6MWT), include le misurazioni della frequenza cardiaca, l'ossimetria e la titolazione dell'ossigeno quando eseguita. Se il 94620 viene fatturato dopo il gennaio 2018 non potrà essere rimborsato.

CHEST Edizione Italiana 2020; 2:69-77

PAROLE CHIAVE: distanza percorsa in 6 minuti di cammino; test del cammino in 6 minuti; BPCO; Current Procedural Terminology; esercizio con pulsossimetria; tariffario; fibrosi polmonare idiopatica; rimborso medico; ipertensione polmonare

ABBREVIAZIONI: 6MWD = distanza camminata in 6 minuti; 6MWT = test del cammino di 6 minuti; ATS = American Thoracic Society; CPET = test di esercizio cardiopolmonare; CPT = Current Procedural Terminology; DLCO = capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio; DSP = distanza-desaturazione prodotta; E/M = valutazione o gestione; HR = tasso di rischio; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; PAH = ipertensione arteriosa polmonare; SpO₂ = saturazione dell'ossigeno misurata attraverso il pulsossimetro

AFFILIAZIONI: Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs Agarwala e Salzman), NYU Winthrop Hospital,

Mineola, NY; World Trade Center Health Program Center of Clinical Excellence, Fire Department, City of New York (FDNY) (Dr Salzman), Brooklyn, NY.

CORRISPONDENZA: Priya Agarwala, MD, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, NYU Winthrop Hospital, 222 Station Plaza N, Mineola, NY 11501; e-mail: priya.agarwala@nyulangone.org
Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
CHEST 2020; 157(3):603-611

Il test di funzionalità polmonare ha un ruolo centrale nella gestione e nella ricerca dei pazienti. Il FEV₁ è stato tradizionalmente raccomandato per valutare la severità nelle patologie polmonari ostruttive e restrittive.^{1,2} Tuttavia, le correlazioni del FEV₁ con qualità della vita, rischio di mortalità e stato funzionale sono solo di livello moderato.^{3,4} È probabile che questo singolo parametro non catturi le spesso coesistenti manifestazioni extrapolmonari delle malattie respiratorie croniche, incluse malattie cardiovascolari, fragilità, sarcopenia e tumore, che contribuiscono alla morbilità e mortalità.^{5,6} Questo ha condotto a interessarsi a misure più ampie di capacità funzionale. Il picco di ossigeno ottenuto attraverso il test di esercizio cardiopolmonare (CPET) è stato dimostrato essere un miglior predittore di mortalità e qualità della vita correlata all'assistenza sanitaria piuttosto che il FEV₁.⁷ Sfortunatamente ottenere questo parametro richiede complesse attrezzature e competenze tecniche. Inoltre, pazienti con patologie avanzate non sono spesso in grado di eseguire il CPET a causa di severe limitazioni funzionali.^{8,9}

Il test del cammino in 6 minuti (6MWT) è comunemente utilizzato per una valutazione oggettiva della capacità funzionale all'esercizio nella gestione dei pazienti con patologia polmonare moderata-severa. In questo test, relativamente a bassa complessità, viene chiesto al paziente di camminare per quanto possibile lungo un corridoio di 30 metri per un periodo di 6 minuti avendo come risultato primario la misurazione della distanza percorsa durante il cammino di 6 minuti (6MWD).¹⁰

I cambiamenti nella 6MWD e altre misurazioni derivate possono essere utilizzati per determinare la risposta a un trattamento e predire la morbilità e la mortalità nelle patologie respiratorie croniche.¹⁰ Controindicazioni relative e assolute e specifiche indicazioni al 6MWT sono messe in evidenza nella Tabella 1.

Procedura del test

L'American Thoracic Society (ATS) ha pubblicato le linee guida¹¹ per il 6MWT nel 2002 con un successivo documento congiunto ATS-European Respiratory Society di revisioni sistematiche aggiornate¹⁸ e tecniche di standardizzazione nel 2014.¹⁰ Un breve riassunto è evidenziato di seguito.

Un metodo di standardizzazione del 6MWT è essenziale per la riproducibilità e l'affidabilità dei risultati. Il test dovrebbe essere eseguito in un'area in piano, minimamente trafficata, lungo un corridoio diritto, idealmente lungo 30 m, per poter essere coerente con le equazio-

ni stabilite di riferimento.¹¹ Ci sono equazioni di riferimento per percorsi più brevi, che includono 20 m¹² e 10 m¹³ per riflettere le limitazioni di spazio nella metodica.¹⁴ Sia la lunghezza del tragitto che la sua configurazione influiscono sulla distanza percorsa effettivamente. Per esempio, in uno studio incrociato di pazienti con BPCO, utilizzando una lunghezza di 30 m, risultava un percorso di cammino significativamente maggiore se comparata con una lunghezza di 10 m.¹⁵ Percorsi continui in quadrato, cerchio o a pianta ovale hanno dato distanze di cammino maggiori,^{16,17} riflettendo il tempo richiesto per cambiare bruscamente direzione.¹⁸ Le pedane mobili offrono il vantaggio di richiedere spazi compatti e facilità di monitoraggio continuo, ma la mancanza di familiarità con i macchinari può portare a una distanza percorsa significativamente minore.^{19,20} La Tabella 2 fornisce un sommario delle linee guida procedurali.^{10,11,15,18,21,23}

Un incoraggiamento verbale è comunemente utilizzato per migliorare la partecipazione. Particolare attenzione dovrebbe essere data al linguaggio usato per istruire i pazienti e alla frequenza di incoraggiamento. Le istruzioni scritte secondo le linee guida nazionali riportano "l'oggetto di questo test è camminare quanto più a lungo possibile per 6 minuti".¹⁰ Uno studio con pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica (IPF), patologie interstiziali polmonari e ipertensione arteriosa polmonare si focalizza sulla velocità istruendo a "camminare più velocemente possibile" inducendo a un incremento considerevole della 6MWD.²⁴ Tuttavia, ci sono raccomandazioni contro l'uso di questa frase poiché gli iniziali benefici di un incremento di velocità vengono successivamente vanificati dalla fatica che insorge tardivamente per un eccessivo stress a cui possono essere sottoposti pazienti con patologie cardiache.¹¹ Le linee guida provvedono a uniformare le frasi di incoraggiamento che devono essere pronunciate esclusivamente a intervalli di un minuto in quanto la frequenza di incoraggiamento può a sua volta avere un effetto sulla distanza percorsa.^{11,23}

Dovrebbero essere eseguiti due test per avere un apprendimento efficace. In questo senso, la maggior mole di dati origina da studi su pazienti con BPCO, sebbene dati numericamente più limitati in altre patologie respiratorie suggeriscano la stessa cosa.^{25,26} In un grande studio osservazionale retrospettivo che include 1.514 pazienti affetti da BPCO che hanno eseguito 6MWT in giorni successivi, è stato rilevato un incremento medio della 6MWD di 27 m, con la maggior parte che dimostra un miglioramento nella seconda prova.²⁷ L'esecuzione di test in giorni successivi

TABELLA 1] Indicazioni e controindicazioni all'esecuzione del test del cammino di 6 minuti

Indicazioni¹⁰
Risposta a un intervento medico (paragone tra pre-trattamento e post trattamento)
Trapianto polmonare
Resezione polmonare
Riduzione chirurgica del volume polmonare
Riabilitazione polmonare
BPCO
Ipertensione arteriosa polmonare
Scopenso cardiaco congestizio
Misurazione singola dello stato funzionale nella BPCO
BPCO
Fibrosi cistica
Scopenso cardiaco congestizio
Patologie periferiche vascolari
Fibromialgia
Predittori di morbilità e mortalità
Scopenso cardiaco congestizio
BPCO
Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica
Fibrosi polmonare idiopatica
Controindicazioni assolute¹⁰
Infarto miocardico acuto (3-5 giorni)
Angina instabile
Aritmie non controllate che causano sintomi o compromissione dell'emodinamica
Sincope
Endocardite acuta
Pericardite o miocardite acuta
Stenosi aortica severa sintomatica
Scopenso cardiaco non controllato
Embolia polmonare acuta o infarto polmonare
Trombosi degli arti inferiori
Sospetta dissecazione aneurismatica
Asma non controllato
Edema polmonare
SpO ₂ in aria ambiente ≤ 85%
Insufficienza respiratoria acuta
Disordini acuti non di origine cardiopolmonare che possono influenzare negativamente la prestazione o essere aggravati dall'esercizio
Disabilità mentale che impedisce la cooperazione per l'esaminazione
Controindicazioni relative¹⁰
Stenosi coronaria sinistra o sua equivalente
Moderata patologia stenotica valvolare
Ipertensione non trattata a riposo (200 mmHg sistolica, 180 mmHg diastolica)

(Continua)

TABELLA 1] (Continua)

Blocco atrio ventricolare alto grado
Cardiomiopatia ipertrofica
Ipertensione polmonare significativa
Gravidanza avanzata o complicata
Anormalità degli elettroliti
Compromissioni ortopediche che impediscono la deambulazione

SpO₂ = misurazione della saturazione di ossigeno attraverso il pulsossimetro.

non è praticabile in un ambiente clinico. L'approccio suggerito di considerare la migliore su due prove può bilanciare lo scarso rendimento di un primo test per mancanza di familiarità con lo scarso rendimento di un test successivo per la fatica.²⁸

Considerazioni sulla sicurezza

Il test del cammino dei 6 minuti è un test sicuro con rare complicazioni (Tabella 2). In un ampio studio su pazienti ambulatoriali con BPCO o patologia interstiziale polmonare che hanno effettuato il test durante riabilitazione polmonare, il più comune effetto avverso è stata la desaturazione di ossigeno al di sotto dell'80% nel 5% dei casi. I pazienti sintomatici hanno prematuramente sospeso il test nell'1% dei casi valutati.²²

Nuovi indici

C'è stato interesse in altri indici derivati con implicazioni prognostiche. Il risultato distanza-desaturazione (DSP) è definito come il prodotto del nadir della saturazione di ossigeno misurato attraverso il pulsossimetro (SpO₂) in aria ambiente e il 6MWT in metri, facilmente calcolato attraverso una pulsossimetria continua (espressa come metri percentuali [m%]).¹⁸ In uno studio prospettico longitudinale che valutava i risultati clinici di pazienti con BPCO, una DSP ≤ 290 m% è stato un migliore predittore di mortalità della 6MWD ≤ 334 m o di una SpO₂ ≤ 88% se aggiustata per età, sesso, BMI, FEV₁, rapporto FEV₁/FVC, St. George's Respiratory Questionnaire, presenza di enfisema, abitudine tabagica.²⁹ Similmente in una coorte di pazienti con IPF, una DSP < 200 m% era associata a una mortalità di 6,5 volte maggiore e si è dimostrato migliore come strumento di screening per la mortalità a 12 mesi rispetto alla 6MWD o alla percentuale di desaturazione al nadir da sola.³⁰

Un indice più complesso e meno largamente usato è l'area di desaturazione, definita come l'area totale al di sopra della curva tra SpO₂ osservata a ogni minuto

TABELLA 2] Linee guida procedurali

Marca la linea di inizio con un nastro vistosamente colorato ¹¹
Marca la lunghezza del corridoio ogni 3 metri ¹¹
Marca i punti di svolta con un cono ¹¹
Il paziente deve indossare vestiti comodi e utilizzare i consueti ausili per la deambulazione ¹¹
Il paziente dovrebbe utilizzare l'ossigenoterapia prescritta e i propri dispositivi portatili per l'ossigeno. Se non è possibile, chi valuta cammina leggermente dietro per evitare di impostare il passo ^{10,18}
Deve essere presa nota di come il paziente è supportato con l'ossigeno, poiché i test successivi dovrebbero essere eseguiti nelle stesse condizioni ^{10,18}
L'ossigeno non dovrebbe essere titolato durante il test poiché l'ossigeno supplementare e la sua portabilità influenzano la prestazione durante l'esercizio e la distanza percorsa ¹¹
Il paziente dovrebbe riposare per almeno 10 minuti prima dell'inizio del test ¹¹
Durante questo tempo deve essere documentata la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la SpO ₂ , la dispnea basale e la fatica ¹¹
Deve essere monitorata la SpO ₂ in modo continuo per rilevare il nadir della SpO ₂ , che spesso non correla con la SpO ₂ di fine test ^{10,21}
Se il paziente si ferma durante il test, il tempo non dovrebbe essere fermato. Dovrebbe essere annotato il tempo al quale il paziente si è fermato e quando ha ripreso a camminare ¹¹
I motivi per una prematura interruzione del test da parte del paziente includono sintomi di dolore toracico, dispnea intollerabile o dolore agli arti inferiori ¹¹
Chi esamina può terminare il test basandosi sull'aspetto del paziente o sulla caduta della saturazione di ossigeno a valori < 80% ²²
La distanza camminata è misurata attraverso il conteggio del numero di giri completati arrotondando al metro più vicino per il giro finale parziale ^{11,18}
Alla fine del test, i parametri misurati durante il periodo pre-test vengono nuovamente misurati ^{11,18}
Considerazioni sulla sicurezza includono quanto segue:
<ul style="list-style-type: none"> • Tecnici o altri erogatori del test dovrebbero essere certificati come BLS e rianimazione cardiopolmonare • L'accesso al carrello delle emergenze che includa un defibrillatore e farmaci come nitrato sublinguale, aspirina e un broncodilatatore^{15,23}

Si veda la legenda della Tabella 1 per la spiegazione delle abbreviazioni.

durante il 6MWT e il 100%, che è stato studiato in pazienti con IPF, mostrando un incremento dell'hazard ratio (HR) per mortalità per ogni aumento di 10 punti nell'area di desaturazione.^{18,31}

Il lavoro del test del cammino dei 6 minuti è il prodotto della 6MWD e del peso corporeo, che può più

correttamente riflettere l'energia richiesta per completare il test.¹⁸ Studi su pazienti con BPCO hanno valutato la sua correlazione con misure fisiologiche dell'esercizio. Esso correla più fortemente con il picco di consumo di ossigeno ($\dot{V}O_{2peak}$) rispetto alla 6MWD.^{32,33}

TABELLA 3] Interpretazione della variazione nella distanza del cammino di 6 minuti

<ul style="list-style-type: none"> • Può essere espresso come differenza assoluta in metri, percentuale di variazione o variazione nella percentuale del predetto. • ATS raccomanda che la variazione sia espressa in termini di valore assoluto.¹¹ • MID è usata perché la variazione statisticamente significativa può non avere rilevanza clinica. • MID è la più piccola variazione nella distanza del cammino di 6 minuti che è ritenuta essere abbastanza importante da indurre modifiche nella gestione da parte del clinico.³⁴ • La maggior parte degli studi usa metodi statistici basati sulla distribuzione per determinare questa differenza piuttosto che metodi "basati sull'ancoraggio", che incorporano la prospettiva del paziente sulla variazione.³⁵ • In uno studio su pazienti con BPCO che hanno completato un test del cammino dei 6 minuti prima e dopo un ciclo di riabilitazione di 7 settimane, una MID di 25 metri è stata identificata quando veniva usata l'ancora della percezione del paziente riguardo la variazione nella capacità di cammino. Questo metodo basato sull'ancoraggio ha dimostrato un'eccellente concordanza con il calcolo della MID basato sulla distribuzione.³⁴
--

MID = differenza minima importante

TABELLA 4] Rimborsi Medicare per 6MWT e correlati test di esercizi fisici, anno 2018^a

Codice CPT	Regione	Spesa globale	Spesa tecnica	Spesa professionisti
94617: test da sforzo per broncospasmo	Area metropolitana di New York	\$ 114,69	\$ 76,59	\$ 38,10
	Indiana	\$ 90,39	\$ 57,51	\$ 32,89
	Kentucky	\$ 88,45	\$ 55,40	\$ 33,05
94618: test di stress polmonare (per esempio, 6MWT)	Area metropolitana di New York	\$ 40,26	\$ 14,22	\$ 26,04
	Indiana	\$ 32,91	\$ 10,39	\$ 22,52
	Kentucky	\$ 32,74	\$ 10,12	\$ 22,62
94621: test da sforzo cardiopolmonare	Area metropolitana di New York	\$ 197,35	\$ 118,67	\$ 78,68
	Indiana	\$ 157,42	\$ 89,60	\$ 67,82
	Kentucky	\$ 154,22	\$ 86,12	\$ 68,09

I dati sulle spese provengono dai Centers for Medicare e Medicaid Services.⁶⁴ 6MWT = test del cammino di 6 minuti; CPT = Current Procedural Terminology; Area metropolitana di New York = Città di New York, Municipi del Bronx, di Brooklyn, Staten Island e le confinanti contee suburbane di Nassau, Suffolk, Westchester e Rockland.

^aLe somme delle colonne di spesa sono in dollari per i clinici partecipanti al programma Medicare.

Interpretazione dei cambiamenti della 6MWD

Cambiamenti nel tempo nella 6MWD possono essere espressi come differenza assoluta in metri, cambiamenti di percentuale o cambiamenti in percentuale predetta. Si veda la Tabella 3 per dettagli.^{11,34,33}

Corrente utilizzo clinico del 6MWT

BPCO

C'è una forte correlazione tra la 6MWD e i risultati clinici nella BPCO, verosimilmente perché la 6MWD cattura sia le manifestazioni polmonari che extrapolmonari della malattia. Infatti, le condizioni di comorbidità sono responsabili di più del 50% delle morti in pazienti con BPCO.⁵ Conseguentemente, l'inclusione della 6MWD con il FEV₁, la dispnea e il BMI sono i migliori predittori di mortalità rispetto al FEV₁ da solo. L'indice di massa corporea è il decimo punto sul quale punteggi più alti indicano un maggior rischio di morte. Per quanto riguarda la 6MWD vengono assegnati 0 punti per distanze > 350 m, un punto per distanze tra 250 e 349 m, 2 punti tra 150 e 249 m e 3 punti per distanze ≤ 149 m. Ogni singolo punto di incremento di BODE Index incrementa l'HR per morte per ogni causa di 1.⁴ Un aggiornamento del BODE Index che assegna maggior peso alla 6MWD predice più accuratamente la mortalità rispetto al sistema di punteggio originale.³⁶

Uno studio sui cambiamenti longitudinali nella 6MWD in 198 pazienti con BPCO severa, durante un periodo di due anni, ha rilevato un aumento della sopravvivenza associato a un incremento della 6MWD quando viene suddiviso in incrementi discreti di 100 m. Inoltre, i non

sopravvissuti hanno avuto un significativo declino nella 6MWD di -40 m comparato con i -22 m dei sopravvissuti in un anno di osservazione senza un parallelo cambiamento nel FEV₁. Il tasso di declino della 6MWD tra sopravvissuti e non sopravvissuti è stato significativamente diverso; sebbene il FEV₁ non lo sia stato. Gli autori concludevano che, sebbene il FEV₁ sia utile nella stratificazione dei pazienti in base alla gravità della malattia, in pazienti con BPCO severa la 6MWD potrebbe essere un miglior predittore di mortalità.³⁷

In uno studio prospettico osservazionale su 2.110 pazienti BPCO in stadi da II a IV GOLD in fase di stabilità clinica, dove venivano effettuati un 6MWT basale e poi annualmente, le soglie della 6MWD con più alta sensibilità e specificità per ospedalizzazione o per mortalità a 3 anni erano rispettivamente 357 e 334 metri. Da notare, tuttavia, che queste soglie si riferivano al gruppo nel suo insieme, ma quando il gruppo veniva stratificato per età esse cambiavano considerevolmente.³⁸ Nondimeno queste valutazioni sono coerenti con un'ampia metanalisi che ha identificato un valore discriminatorio di 350 m al di sotto del quale il rischio di morte o di ospedalizzazione incrementava in modo quasi lineare.³⁹

IPF

Il decorso clinico variabile che caratterizza l'IPF ha portato a interessarsi a predittori attendibili e indipendenti dell'esito della patologia. In pazienti con malattie fibrotiche polmonari, il 6MWT è più riproducibile che la CPET e correla fortemente con il massimo tasso di consumo di ossigeno misurato durante un esercizio incrementale alla massima intensità di sforzo ($\dot{V}O_2 \text{ max}$).⁴⁰

Per di più la sua semplicità si traduce verosimilmente in una maggiore accettazione da parte dei pazienti. Il 6MWT si è dimostrato un utile predittore di esiti clinici in numerosi ambiti nei pazienti con IPF.⁴¹ In uno studio prospettico osservazionale di pazienti con nuova diagnosi di IPF, una 6MWD \leq 72% del predetto era un significativo e indipendente indice predittivo di mortalità con un HR di 3,27. Quando a questo si aggiungeva un indice fisiologico composito (calcolo basato sull'estensione della patologia alla TC torace, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio [DLCO], FVC e FEV₁)⁴² e la scala della dispnea del Medical Research Council, esso era in grado di predire la mortalità a 3 anni con il 100% di specificità.⁴³ I dati da uno studio clinico sull'effetto dell'interferone gamma-1b sulla sopravvivenza dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (INSPIRE) hanno dimostrato che una 6MWD < 250 m era associata a un incremento di due volte della mortalità a un anno e un declino nella distanza percorsa > 50 m nelle 24 settimane era strettamente associato a un aumento della mortalità a un anno di quasi tre volte.⁴⁴ Un'analisi retrospettiva di pazienti randomizzati nel braccio placebo di studi sul pirfenidone ha ottenuto risultati simili, anche se non statisticamente significativi.⁴⁵ Questi studi supportano l'uso del 6MWT come marcatore surrogato di mortalità nelle sperimentazioni cliniche.

Altre variabili misurate durante il test hanno implicazioni prognostiche nella IPF. Per esempio, il ripristino della frequenza cardiaca < 13 battiti al minuto dopo la fine dell'esercizio è associato con un aumento del rischio di morte di cinque volte.⁴⁶ Il ripristino del battito cardiaco è anche predittore di presenza di ipertensione polmonare misurata attraverso cateterismo del cuore destro nei pazienti con IPF.⁴⁷ Una desaturazione di ossigeno < 88% è anch'essa associata a un rischio di mortalità significativo (HR 4,47), anche quando aggiustata per altre variabili fisiologiche, inclusa la DLCO, la FVC e la saturazione a riposo.⁴⁸

Trapianto polmonare

Antecedentemente al 2005 l'allocazione dei polmoni era ampiamente basata sul tempo in lista di attesa, a prescindere dalla gravità della malattia.⁴⁹ Questo ha indotto molti medici a inserire precocemente i pazienti nella lista di trapianto per guadagnare tempo. Con questo sistema il tempo in lista di attesa era > 2 anni e la mortalità era del 10% in attesa del trapianto.⁵⁰ Nel 1995, per tenere conto della maggiore mortalità nei candidati con IPF, è stato garantito un tempo di attesa di 90 giorni all'immissione in lista. Nel 2005 è stato implementato un nuovo sistema di allocazione

per rendere più equa la distribuzione degli organi.⁵¹ Il punteggio per l'allocazione degli organi è una scala da 0 a 100 che usa criteri predittivi sia della lista di attesa che della mortalità post trapianto. La 6MWD è stata inserita nel sistema di punteggio come una variabile dicotomica (superiore o inferiore a 45,7 m).⁴⁹ Vi sono pareri discordi riguardo alla appropriatezza della soglia o sul fatto che possa essere preferibile una variabile continua.⁵⁰

Le linee guida della International Society for Heart and Lung Transplantation utilizzano considerazioni malattia-specifiche per le valutazioni e l'inserimento in lista per il trapianto di polmone. Per la IPF la valutazione specialistica è raccomandata per funzionalità polmonare anormale definita attraverso la DLCO e la FVC, per limitazione funzionale o per la necessità di supplementazione d'ossigeno. I criteri per l'inserimento in lista includono desaturazione < 88% al 6MWT, una 6MWD < 250 m o un declino superiore a 50 m in 6 mesi. Per quelli con BPCO, l'indice BODE, che include la 6MWD, dovrebbe essere usato per determinare la tempistica ottimale sia la valutazione che l'inserimento in lista.⁵²

PAH

Il primo studio farmacologico randomizzato controllato riguardante la terapia specifica per PAH, pubblicato nel 1996, utilizzava la 6MWD come outcome primario.⁵³ È interessante notare che la 6MWD è stata scelta dallo sponsor come compromesso a fronte della richiesta della Food and Drug Administration che l'endpoint primario fosse una misura dei sintomi del paziente, della capacità di esercizio o della sopravvivenza. La sopravvivenza come risultato finale ha richiesto uno studio più lungo e la classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è stata giudicata troppo soggettiva; pertanto la 6MWD è utilizzata come un risultato finale oggettivo.⁵⁴ L'incremento nella 6MWD osservato in questo studio ha aperto la via a futuri studi sulla PAH. Comunque, c'è stato molto dibattito riguardo al valore prognostico della 6MWD nella PAH.

Studi sulla terapia hanno esaminato tre diversi parametri della 6MWD: 6MWD a inizio trattamento, 6MWD a fine trattamento e cambiamenti nella 6MWD prima e dopo trattamento.⁵³ In studi clinici sull'epoprostenolo ed epoprostenolo in aggiunta a sildenafil, i soggetti deceduti avevano valori medi significativamente più bassi di 6MWD basale.^{55,56} Un'ampia metanalisi di 16 studi clinici randomizzati controllati sulla PAH, che includevano quasi 2.000 pazienti, ha confermato

l'associazione tra 6MWD basale e mortalità, in particolare modo quando la 6MWD era < 330 m.⁵⁷ La 6MWD assoluta raggiunta dopo terapia è stata anche indicata come predittiva della sopravvivenza. In una coorte francese di pazienti con PAH di classe WHO III o IV, trattata per 4 mesi con bosentan, quelli che hanno raggiunto nel post trattamento una 6MWD > 378 rispetto a una < 378 m hanno incrementato la loro sopravvivenza a 1, 2 o 3 anni.⁵⁸ Sfortunatamente nessun singolo valore assoluto di soglia è stato validato in letteratura; quindi non è noto uno specifico valore di soglia per stimare i benefici del trattamento. Inoltre, varie revisioni sistematiche e metanalisi di studi randomizzati hanno fallito nel dimostrare un beneficio nella sopravvivenza con incrementi della 6MWD.⁵⁹ Questi dati mettono in discussione l'utilità del miglioramento nella 6MWD come indicatore surrogato di esiti clinici e stressano la necessità di endpoint alternativi che rappresentino in modo migliore i benefici clinici. Le linee guida congiunte della European Cardiology Society e della European Respiratory Society⁶⁰ per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare suggeriscono tuttora di acquisire un 6MWT basale e successivamente a 3 e a 6 mesi dall'inizio della la terapia.⁶⁰

Codifica e fatturazione

L'American Medical Association⁶¹ ha sviluppato la Current Procedural Terminology (CPT), che consiste di codici identificativi per una uniforme rendicontazione dei servizi medici e delle procedure. La CPT consiste di cinque cifre per identificare la procedura con l'aggiunta di due caratteri opzionali che la modificano.⁶¹ Medicare e altri enti di pagamento riconoscono due componenti nella maggior parte dei test diagnostici, incluse le prove di funzionalità respiratoria e i test da sforzo. La componente professionale consiste nell'interpretazione del test e nella conseguente refertazione da parte del clinico, identificata attraverso il numero 26 in aggiunta al codice a cinque cifre della procedura. La componente tecnica, che comprende le spese relative all'esecuzione del test, incluso il costo dei tecnici, dell'apparecchiatura, dei locali, è indicata attraverso il modificatore della componente tecnica (TC). Il servizio globale, che include sia la componente professionale che quella tecnica, è identificato attraverso il codice a cinque cifre da solo. Questo codice dovrebbe essere usato quando il medico che esegue la componente professionale è alle dipendenze dell'ente della componente tecnica o quando un medico libero professionista interpreta il test ma è contemporaneamente proprietario o affittuario degli strumenti e paga il tecnico.⁶²

Prima di gennaio 2018, il 6MWT era riportato sotto un semplice codice "test da stress polmonare" (94620). Sotto questo codice potevano essere riportati altri tipi di test da sforzo, inclusa la titolazione dell'ossigeno con ossimetria, l'esercizio inducente broncospasmo con spirometria pre e post esercizio o gli esercizi prescritti per la riabilitazione polmonare. L'esecuzione tecnica del test e l'interpretazione dei dati erano inclusi all'interno del codice (94620). Una significativa mole di documentazione era richiesta a supporto dell'uso del codice 94620, inclusi, ma non solo, la distanza totale percorsa, l'interpretazione, le raccomandazioni e tutti i dati raccolti durante la prova, comprese frequenza cardiaca, pressione arteriosa e saturazione dell'ossigeno. Sebbene fosse ben noto che la spirometria veniva spesso eseguita sia come basale che dopo esercizio, questo non era un requisito essenziale per l'impiego del codice di servizio globale 94620.⁶²

I codici CPT sono stati riformati a partire dal 2018. Il codice 94620 è stato eliminato e sono stati aggiunti due ulteriori codici (94617 e 94618). Il Relativity Assessment Workgroup⁶³ dell'American Medical Association, che lavora per identificare i servizi potenzialmente mal valutati, ha stabilito che due test che ricadevano sotto il codice 94620, cioè il 6MWT e l'ossimetria prima e dopo esercizio, erano due esami completamente diversi. Per questa ragione sono stati aggiunti due codici per delineare in modo più corretto esami differenti precedentemente compresi sotto il 94620. Il codice 94617 rappresenta il test da sforzo per il broncospasmo, incluse spirometria, effettuata prima e dopo l'esercizio, registrazione dell'ECG e pulsossimetria. Il codice 94618 comprende esclusivamente i test da stress polmonare (per esempio, il 6MWT) e include la misurazione della frequenza cardiaca, dell'ossimetria e la titolazione dell'ossigeno quando effettuata. Il codice 94621 resta immutato per descrivere il test da sforzo cardiopolmonare, inclusi la misurazione della ventilazione al minuto, la CO₂ prodotta, il consumo di ossigeno e la registrazione elettrocardiografica. Da notare che il termine "semplice" è stato rimosso dalla nomenclatura. Qualora il codice 94620 venga utilizzato dopo il 1° gennaio 2018, verrà negato il pagamento.⁶¹ La Tabella 4 elenca i rimborsi di Medicare per il 6MWT e test da sforzo correlati.⁶⁴

Quando un test diagnostico viene eseguito nello stesso giorno di un servizio di valutazione o gestione (E/M) (visita di un nuovo paziente, consulenza o seconda visita), il modificatore 25 (cioè "un servizio E/M separatamente evidenziabile reso nello stesso giorno di calendario ed effettuato dallo stesso medico"⁶²), dovrebbe essere aggiunto quando viene fatturato anche un servizio E/M. Ci deve essere una ragionevole necessità

medica per riportare un codice di valutazione e gestione dei servizi insieme a un codice procedurale. Individuare codici ICD (International Classification of Diseases, X edizione) separati per CPT e per E/M, se appropriati, può aiutare a delineare tale necessità medica.⁶²

Conclusioni

Il 6MWT si è dimostrato una misurazione affidabile della capacità funzionale facilmente eseguibile e interpretabile. Il test tuttavia è estremamente sensibile alla metodologia; perciò un approccio standardizzato è cruciale. La massima attenzione deve essere posta sulla configurazione e lunghezza del tracciato, sull'ossigenoterapia e sua portabilità, oltre alla stretta aderenza ai protocolli di istruzione, agli incoraggiamenti verbali e alle misurazioni effettuate prima e dopo il test. La misura dell'outcome primario, 6MWD, è stata studiata come predittore di mortalità attraverso un ampio spettro di patologie respiratorie croniche, incluse BPCO, fibrosi polmonare idiopatica e ipertensione arteriosa polmonare e la mortalità in lista d'attesa per trapianto polmonare. Significativi cambiamenti dalle pregresse linee guida ATS includono la raccomandazione del monitoraggio continuo della SpO₂ durante il test e l'esecuzione di due test dato il chiaro effetto dell'apprendimento. Il precedente codice CPT 94620 non è più valido per la fatturazione del 6MWT e non sarà rimborsato se contabilizzato con questo codice dopo il 1° gennaio 2018. Piuttosto il 6MWT è codificato correttamente sotto il 94618, con una significativa documentazione richiesta oltre alla 6MWD e alla SpO₂.

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno dichiarato a *CHEST* quanto segue: P. A. e S. H. S. hanno ricevuto un finanziamento dal NHI [No. NCT02634268], che versa fondi al loro Ente ma non in riferimento a questo studio.

Bibliografia

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Series: ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing: interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968.
2. Pauwels R, Anthonisen N, Bailey WC, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; 2001:1-100. NIH Publication No. 2701.
3. Patel SA, Sciruba FC. Emerging concepts in outcome assessment for COPD clinical trials. *Sem Respir Crit Care Med*. 2005;26(2):253-262.
4. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012.
5. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008;102(suppl 1):S27-S35.
6. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, et al. Frailty: a global measure of the multisystem impact of COPD. *Chron Respir Dis*. 2018;15(4):347-355.
7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-549.
8. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132(6):1778-1785.
9. Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, Celli BR. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest*. 1995;107(2):311-316.
10. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446.
11. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117.
12. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(2):87-93.
13. Beekman E, Mesters I, Gosselink R, et al. The first reference equations for the 6-minute walk distance over a 10 m course. *Thorax*. 2014;69(9):867-868.
14. Beekman E, Mesters I, Gosselink R, van Schayck OC, de Bie RA. Authors' response: What determines which 6MWT is conventional? *Thorax*. 2015;70(1):86-87.
15. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother*. 2013;59(3):169-176.
16. Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1522-1527.
17. Bansal V, Hill K, Dolmage TE, Brooks D, Woon LJ, Goldstein RS. Modifying track layout from straight to circular has a modest effect on the 6-min walk distance. *Chest*. 2008;133(5):1155-1160.
18. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447-1478.
19. Stevens D, Elpern E, Sharma K, et al. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 pt 1):1540-1543.
20. de Almeida FG, Victor EG, Rizzo JA. Hallway versus treadmill 6-minute-walk tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2009;54(12):1712-1716.
21. Fiore C, Lee A, McDonald C, Hill C, Holland A. Should oxyhaemoglobin saturation be monitored continuously during the 6-minute walk test? *Chron Respir Dis*. 2011;8(3):181-184.
22. Jenkins S, Cecins N. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. *Intern Med J*. 2011;41(5):416-422.
23. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*. 1984;39(11):818-822.
24. Weir NA, Brown AW, Shlobin OA, et al. The influence of alternative instruction on 6-min walk test distance. *Chest*. 2013;144(6):1900-1905.

25. Jenkins S, Cecins NM. Six-minute walk test in pulmonary rehabilitation: do all patients need a practice test? *Respirology*. 2010;15(8):1192-1196.
26. Spencer L, Zafiroopoulos B, Denniss W, Fowler D, Alison J, Celermajer D. Is there a learning effect when the 6-minute walk test is repeated in people with suspected pulmonary hypertension? *Chron Respir Dis*. 2018;15(4):339-346.
27. Hernandez NA, Wouters EF, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2011;38(2):261-267.
28. Chandra D, Kulkarni HS, Sciruba F. Learning from the learning effect in the six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(6):684.
29. Andrianopoulos V, Wouters EF, Pinto-Plata VM, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: results from the ECLIPSE study. *Respir Med*. 2015;109(9):1138-1146.
30. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1734-1741.
31. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):803-809.
32. Chuang ML, Lin IF, Wasserman K. The body weight-walking distance product as related to lung function, anaerobic threshold and peak VO₂ in COPD patients. *Respir Med*. 2001;95(7):618-626.
33. Poersch K, Berton DC, Canterle DB, et al. Six-minute walk distance and work relationship with incremental treadmill cardiopulmonary exercise test in COPD. *Clin Respir J*. 2013;7(2):145-152.
34. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:221-225.
35. King MT. A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(2):171-184.
36. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374(9691):704-711.
37. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33.
38. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):291-297.
39. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-minute-walk distance test as a chronic obstructive pulmonary disease stratification tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1483-1493.
40. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1150-1157.
41. Brown AW, Nathan SD. The value and application of the 6-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(1):3-10.
42. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):962-969.
43. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):101-109.
44. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1421-1429.
45. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(7):914-922.
46. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):841-848.
47. Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA, Ahmad S, Brown KK, Nathan SD. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(3):439-445.
48. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084-1090.
49. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1212-1227.
50. Castleberry A, Mulvihill MS, Yerokun BA, et al. The utility of 6-minute walk distance in predicting waitlist mortality for lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):780-786.
51. Eberlein M, Garrity ER, Orens JB. Lung allocation in the United States. *Clin Chest Med*. 2011;32(2):213-222.
52. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
53. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):487-494.
54. Rich S. The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1202-1203.
55. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
56. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(7):689-697.
57. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J*. 2007;153(6):1037-1047.
58. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27(5):589-595.
59. Souza R, Channick RN, Delcroix M, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193226.
60. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1855-1856.
61. CPT 2018 Changes: An Insider's View. Chicago, IL: American Medical Association; 2018.
62. Diamond E. Pulmonary function and exercise testing. In: Manaker S, ed. *Coding for Chest Medicine*. 17th ed. Glenview, IL: American College of Chest Physicians; 2016:141-158.
63. The RUC Relativity Assessment Workgroup Progress Report. <https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/rbrvs/raw-progress-report-updated.pdf>.
64. Centers for Medicare and Medicaid Services. Physician fee schedule search. <https://www.cms.gov/apps/physician-fee-schedule/search/search-criteria.aspx>. Accessed January 15, 2019.

Uomo di 78 anni con dispnea e neutrofilia ripetute nel sangue periferico e nel BAL

Erika Nakamatsu, MD; Takayoshi Morita, MD, PhD; Atsuyoshi Morishima, MD, PhD; Hiroshi Tagawa, MD; Mitsugi Furukawa, MD, PhD; Masato Matsushita, MD, PhD; Hiroyuki Yamane, MD, PhD

PRESENTAZIONE DEL CASO: Un uomo di 78 anni con asma e BPCO riferiva affanno, tosse e grave malessere da 4 giorni. All'arrivo, il paziente era cosciente e la temperatura corporea era di 37,5° C. La saturazione di ossigeno arteriosa (SpO₂) era dell'80% nell'aria ambientale. I dati di laboratorio hanno rivelato un conteggio dei globuli bianchi pari a 17.400/mL (89,5% di neutrofili) e una proteina C-reattiva di 5,00 mg/dL. La TC del torace ha rivelato una struttura a vetro smerigliato sparso nel lobo superiore destro e ispessimento della parete bronchiale. Sulla base di questi risultati, è stata diagnosticata una broncopolmonite acuta ed è stata somministrata una terapia antibatterica. Il giorno dopo il ricovero, le condizioni generali e la mancanza di respiro del paziente erano gradualmente migliorate. Il paziente è stato trattato e osservato attentamente per 10 giorni in ospedale con terapia antibatterica a causa delle sue comorbidità di base (asma e BPCO) e della sua ipossiemia in corso. Tre giorni dopo la dimissione, il paziente si è ripresentato con affanno, ipossiemia e perdita di appetito. Il paziente è stato ricoverato in ospedale per una seconda volta.

CHEST Edizione Italiana 2020; 2:78-81

Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha rivelato un paziente vigile ma apparentemente sofferente. La temperatura corporea del paziente era di 37,3° C e la PA era di 137/70 mmHg, con una frequenza cardiaca di 81 battiti/min. La SpO₂ era dell'84% in aria ambiente. Nonostante il basso livello di SpO₂, non sono stati rilevati sibili, crepiti o altri risultati acuti sull'esame polmonare.

Studi diagnostici

L'esame del sangue ha rivelato una conta di globuli bianchi di 155.000 cellule/ml (81,9% di neutrofili, 2,1% di eosinofili) e proteina C-reattiva di 8,00 mg/dL (valori normali < 0,18 mg/dL). Le IgE erano 15 UI/mL

(valori normali < 180 UI/mL) e il peptide natriuretico cerebrale era 63,9 mg/dL (valori normali < 18,4 mg/dL). La TC del torace e quella addominale non hanno rilevato nuovi risultati anomali (Fig. 1). Non sono stati rilevati batteri patogeni o funghi nelle colture di sangue o nell'espettorato. La scala di Gaffky per l'espettorato era 0 e i test di reazione a catena della polimerasi per *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare* nell'espettorato erano tutti negativi. Non è stato osservato alcun aumento dei livelli di glucano β-D. Le IgG e le IgE per il *Trichosporon asahii* erano negative. La spirometria ha rivelato una capacità vitale (VC) di 2,16 L, una VC percentuale (% VC) di 71,1%, una FVC 2,07 L, una FVC percentuale (% FVC) 68,0%, un FEV₁ di 0,47 L, un FEV₁ percentuale del

AFFILIAZIONI: Dal Department of Respiratory Medicine (Drs Nakamatsu, Tagawa, Furukawa e Yamane) e Department of Rheumatology and Allergy (Drs Morita, Morishima e Matsushita), Saiseikai Senri Hospital, Osaka, Giappone; Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology (Dr Morita), Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Giappone; Laboratory of Immunopathology (Dr Morita), World Premier International Immunology Frontier Research Center, Suita City, Osaka, Giappone.

CORRISPONDENZA: Takayoshi Morita, MD, PhD, Department of Rheumatology and Allergy, Saiseikai Senri Hospital, 1-1-6, Tsukumodai, Suita, Osaka, 565-0862, Giappone; e-mail: t-morita@imed3.med.osaka-u.ac.jp

Copyright © 2019 Pubblicato da Elsevier Inc su licenza dell'American College of Chest Physicians.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.07.034>.

CHEST 2020; 157(1):e17-e20

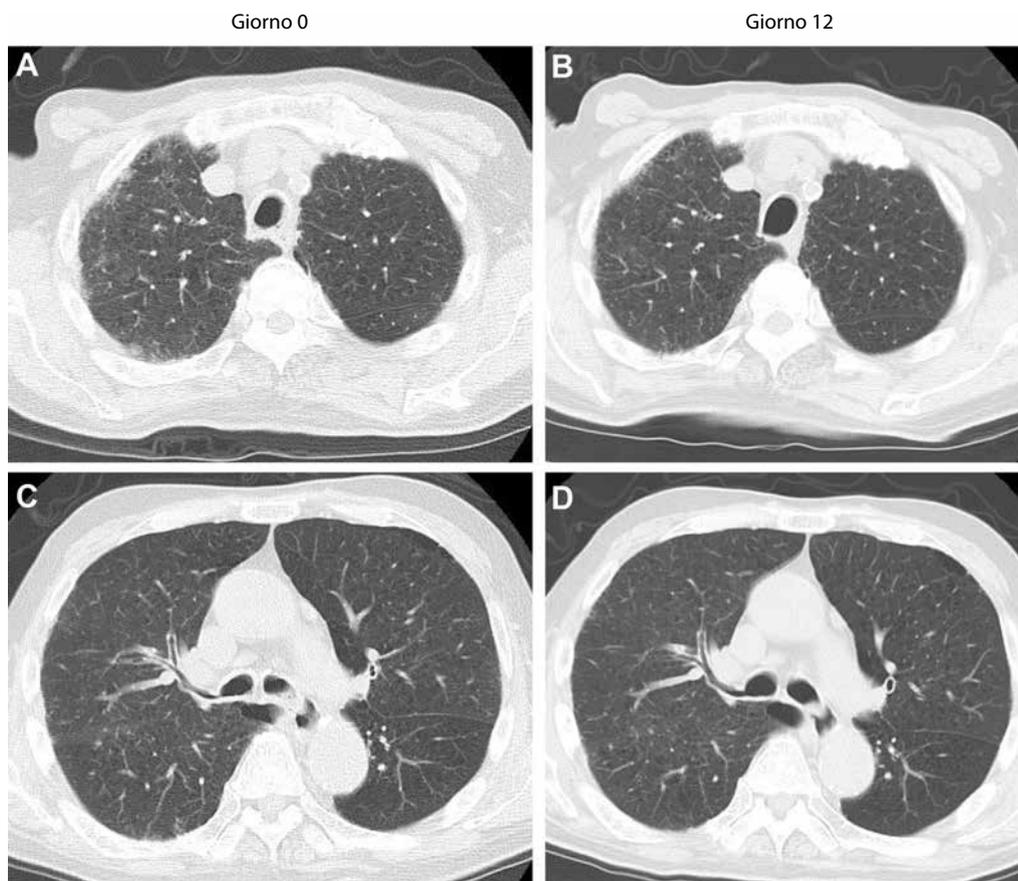


Figura 1 – TC del torace ad alta risoluzione del paziente nei giorni 0 (A) e 12 (B) dal primo ricovero. Le TC hanno mostrato lievi ombre sparse a vetro smerigliato nel lobo superiore destro del polmone sotto la pleura con ispessimento della parete bronchiale al primo ricovero (C). Tuttavia, non sono stati rilevati risultati anomali al giorno 12 dal primo ricovero (D).

predetto (% FEV₁) di 19,3% e FEV_{1,0}/FVC (FEV_{1,0}%) di 22,7%. Il fluido BAL ha rivelato un conteggio totale delle cellule pari a $2,4 \times 10^6$ (basofili 0,0%, eosinofili 2,0%, neutrofili 96,0%, linfociti 1,0% e monociti 1,0%) e un rapporto CD4/CD8 pari a 1,2. Nella coltura del fluido BAL, è stata rilevata la sola *Candida lusitaniae*. Nel sangue del paziente non sono stati rilevati antigeni di *Candida* spp o anticorpi specifici. Sebbene sia stato

eseguito un test antigraffio utilizzando antigeni *Candida albicans*, non è stata osservata alcuna reazione cutanea. Il paziente è migliorato lentamente ed è stato osservato con attenzione nelle successive settimane, sia all'interno che fuori dall'ospedale.

Qual è la diagnosi?

Diagnosi: Polmonite acuta da ipersensibilità

Discussione

La polmonite da ipersensibilità (HP) è una malattia polmonare interstiziale che presenta infiammazione granulomatosa, causata da reazioni allergiche di tipo III e IV. Gli antigeni responsabili della HP includono funghi, batteri, protozoi, animali e composti chimici. I principali criteri diagnostici per la HP includono i seguenti sintomi: febbre, dispnea, mialgia e tosse; evidenza dall'anamnesi clinica di pregressa esposizione ad antigeni specifici o presenza di anticorpi specifici nel siero/BAL; risultati dell'esame radiografico del torace e/o TC consistenti; linfocitosi nel BAL; cambiamenti consistenti dell'istologia polmonare e risposta positiva al test naturale di inalazione di antigeni specifici. Criteri minori includono rantoli basali bilaterali, ridotta capacità di diffusione e ipossiemia arteriosa.

L'analisi del BAL è utile per fare una diagnosi di HP. Più comunemente, la percentuale di linfociti nel BAL dei pazienti con HP aumenta significativamente (generalmente di > 50%) rispetto al basale durante una riacutiz-

zazione. Al contrario, le percentuali di linfociti si riducono nel BAL di pazienti cronici con HP, fumatori con HP e pazienti con HP e fibrosi polmonare idiopatica.

In caso di neutrofilia ($\geq 50\%$) nel BAL, infezioni batteriche, danno polmonare acuto, broncopolmonite e infezioni purulente sono considerate nella diagnosi differenziale. Tuttavia, i livelli di neutrofili aumentano anche nel BAL (dal 16 all'84%) dei pazienti con HP acuta se controllati entro 24h dall'esposizione acuta all'antigene. Precedenti ricerche sui ratti hanno suggerito che anche gli antigeni fungini possono indurre neutrofilia nel BAL. Inoltre, uno studio che ha utilizzato un modello murino di malattia ha rivelato che la stimolazione del recettore Toll-like 2 da parte della *Saccharopolyspora rectivirgula* può anche indurre il reclutamento di neutrofili, con conseguente sviluppo di una presentazione di HP a predominanza-neutrofilica. Sebbene una linfocitosi del BAL sia la scoperta più comune nei pazienti con HP, ci sono prove evidenti che il fluido BAL possa mostrare segni di neutrofilia nella fase ultra-acuta di HP o dopo l'inalazione di alcuni antigeni.

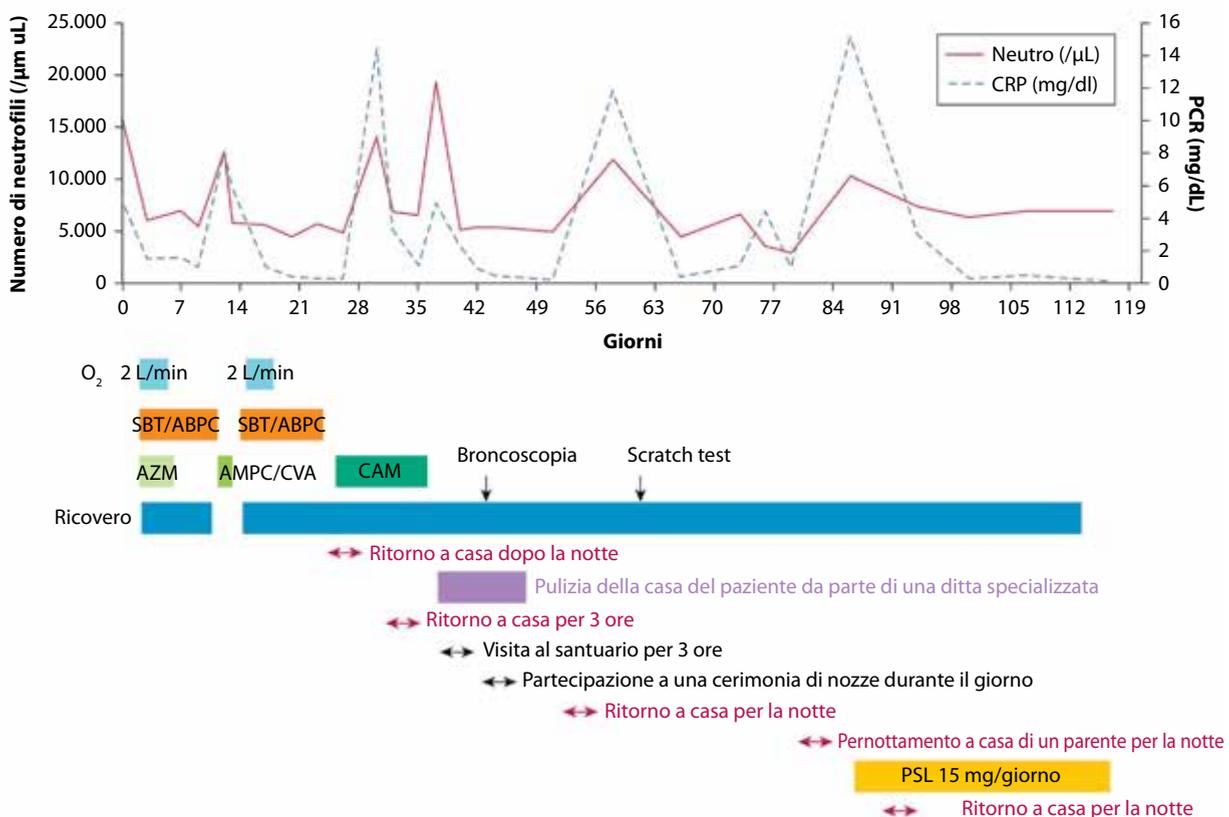


Figura 2 – Livello di proteina C-reattiva (CRP) (linea nera) e conteggio dei neutrofili (linea tratteggiata). Sotto al grafico sono descritti le dosi di ossigeno, il trattamento antibiotico, la durata del ricovero, l'esame e gli eventi importanti

Decorso clinico

Sebbene si sospettasse un'infezione batterica a causa della neutrofilia nel sangue periferico e nel BAL, i sintomi del paziente migliorarono rapidamente in assenza dell'antigene. Non sono mai stati rilevati batteri patogeni o funghi nell'espettorato o nei campioni biologici. La neutrofilia nel fluido BAL e l'incapacità di rilevare anticorpi specifici sono condizioni atipiche della HP; tuttavia, antigeni come funghi o particelle chimiche in casa del paziente potrebbero esserne stati gli agenti scatenanti. Nonostante un'accurata pulizia, i sintomi del paziente non sono scomparsi al suo ritorno a casa. Il paziente ha quindi iniziato un trattamento con prednisolone 15 mg/die, preso le giuste precauzioni contro malattie infettive e, in assenza di sintomi, è stato dimesso. In seguito al trattamento con prednisolone, il paziente è riuscito a trascorrere del tempo a casa senza sviluppare infezioni respiratorie o sintomi di HP (Fig. 2).

Perle cliniche

1. *Antigeni o anticorpi specifici sono rilevati solo nel 20-50% dei pazienti affetti da HP. Nei restanti casi, la HP viene diagnosticata dalla sola sindrome clinica.*
2. *La linfocitosi nel BAL è una scoperta ben nota in pazienti con HP. La neutrofilia predominante nel BAL può essere osservata nella fase ultra-acuta di HP, nella HP con BPCO o nella fibrosi polmonare idiopatica, o in seguito a stimolazione del recettore Toll-like 2.*
3. *Evitare l'antigene è il miglior trattamento per la HP. Nel caso in cui gli antigeni patogeni siano difficili da evitare o da rilevare, gli steroidi sono generalmente prescritti. Oltre ai case-report e alle prove aneddotiche, non vi sono raccomandazioni o segnalazioni sul*

trattamento della HP a predominanza-neutrofilica con neutrofilia, sebbene in questi casi possano essere utili.

Ringraziamenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Nessuna dichiarazione.

Altri contributi: CHEST ha collaborato con gli autori per assicurarsi che le politiche della Rivista sul consenso del paziente a riportare le informazioni fossero rispettate.

Lettere consigliate

Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1997;111(3):534-536.

Agache LO, Rogozza L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:5.

Selman M, Pardo A, King Jr TE. Hypersensitivity pneumonitis Insights in diagnosis and pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):314-324.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004-1014.

Morell F, Villar A, Montero MA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):685-694.

Fournier E, Tonnel B, Gosset, et al. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1985;88(4):563-566.

Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1698-1704.

Park SJ, Wiekowski MT, Lira SA, Mehrad B. Neutrophils regulate airway responses in a model of fungal allergic airways disease. *J Immunol*. 2006;176(4):2538-2545.

Andrews K, Abdelsamed H, Yi AK, Miller MA, Fitzpatrick EA. TLR2 regulates neutrophil recruitment and cytokine production with minor contributions from TLR9 during hypersensitivity pneumonitis. *PLoS One*. 2013;8(8):e73143.

Fernandez-Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;44(5):1644-1651.

Top 3 Reasons Members Join CHEST

- Access the journal *CHEST*® and clinical practice guidelines
- Advance your career through certification as an FCCP
- Stay up to date professionally

JOIN AND SAVE \$200



International health-care professionals can take advantage of this special offer to join CHEST at \$200 off the full rates.

You pay: Basic—\$95
Enhanced—\$195
Premium—\$295

YOU CHOOSE YOUR MEMBERSHIP

Review the membership levels to choose one that's right for you, then use promotion code **GLOBAL200** to save \$200.

With code you pay:

Benefits	Basic \$295 \$95	Enhanced \$395 \$195	Premium \$495 \$295
Online access to the journal <i>CHEST</i>	x	x	x
Discounts for courses and products	x	x	x
Online access to clinical practice guidelines	x	x	x
CHEST Career Connection access	x	x	x
Opportunity to join CHEST NetWorks	x	x	x
Access to the e-Community portal	x	x	x
Print access to the journal <i>CHEST</i>		x	x
Opportunity to become/remain an FCCP		x	x
Leadership opportunities		x	x
Invitation to networking events		x	x
Enhanced discounts			x
Advance access to event registration			x
Advance access to hotel reservations			x
Invitations to VIP events			x

GLOBAL200 code cannot be used with other discounts. Offer valid only for those residing outside the United States and Canada.

Join online or call the CHEST Help Team.

chestnet.org/join | 224/521-9800

Use promotion code: **GLOBAL200**

EXPLORE THE LATEST
ADVANCES IN
CHEST MEDICINE

JOIN US ONLINE



Il valore di un'idea sta
nel metterla in pratica

Thomas Alva Edison



La sinergia delle competenze è la forza delle nostre idee,
l'esperienza la capacità di metterle in pratica

Visita la sezione
Editoria del sito
www.sintexservizi.it

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

+39 02 66790460 - azienda@sintexservizi.it

www.sintexservizi.it

SEGUICI SU

