



OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

CHEST EDIZIONE ITALIANA

ANNO XXII | NUMERO 4 | OTTOBRE-DICEMBRE 2020

EDITORIAL

- 2 Test di funzionalità respiratoria in corso di pandemia. La tecnologia in aiuto del clinico
Stefano Marinari

RESEARCH LETTER

ASTHMA

- 4 L'impatto dell'asma sulla mortalità nei pazienti con COVID-19
Wil Lieberman-Cribbin; Joseph Rapp e Coll.

ORIGINAL RESEARCH

COPD

- 6 Il deterioramento della meccanica respiratoria nelle ore notturne. Impatto della terapia broncodilatatrice
Nicolle J. Dommik; Matthew D. James e Coll.

RESEARCH LETTER

CRITICAL CARE

- 19 Posizione prona e decubito laterale in pazienti con polmonite da COVID-19 in trattamento con CPAP via casco
Mariangela Retucci; Stefano Aliberti e Coll.

CHEST REVIEWS

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

- 23 Come affrontare la riduzione dei test di funzionalità polmonare in laboratorio durante una pandemia
Andrew Kouri; Samir Gupta e Coll.

SPECIAL FEATURES

PULMONARY AND CARDIOVASCULAR

- 32 Diagnosi e terapia dell'embolia polmonare durante la pandemia della malattia da coronavirus 2019. Position paper dal National PERT Consortium
Rachel P. Rosovsky; Charles Grodzin e Coll.

ORIGINAL RESEARCH

SLEEP

- 44 Disparità di età e di sesso nell'aderenza alla terapia con CPAP
Sanjay R. Patel; Jessie P. Bakker e Coll.

THORACIC ONCOLOGY

- 53 Associazione fra tipo di sigaretta e dipendenza da nicotina nei pazienti sottoposti a screening per tumore del polmone
Nichole T. Tanner; Nina A. Thomas e Coll.

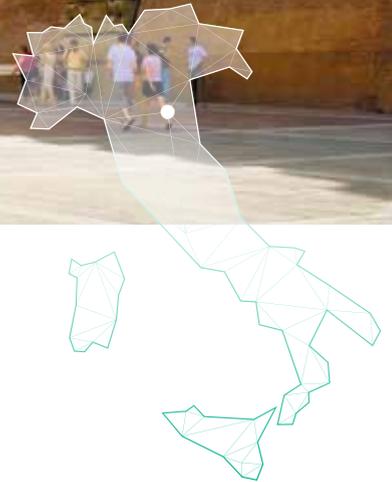
CHEST PEARLS

- 61 Una donna di 65 anni con dispnea dopo ablazione per fibrillazione atriale
Fahad Gul; Daniel Casey e Coll.

 **CHEST**[®]
Congress
2022

Bologna
ITALY | 3-5 February

BOLOGNA



**SAVE
THE DATE**

IN PARTNERSHIP WITH THE
ITALIAN DELEGATION

chestcongress2022.com





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 Scieurba, 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 | 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.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale "G. Mazzini", Teramo
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
Riabilitazione Respiratoria, Ospedale Riabilitativo
di Alta Specializzazione (O.R.A.S.), Motta Livenza (TV)
CHEST Delegato Nazionale

REDAZIONE SCIENTIFICA

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

Stefano Aliberti ^(p 19)
U.O.C. di Pneumologia e Centro Regionale
di Riferimento per la Fibrosi Cistica
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica
e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

Claudio Candia ^(p 6)
Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato
Respiratorio
Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Martina Ciccone ^(p 53)
U.O.C. di Pneumologia
A.O.R.N. San Pio, Benevento

Roberto Fumagalli ^(p 44)
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

Stefano Marinari ^(p 2, 23)
U.O.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale "G. Mazzini", Teramo

Stefano Picciolo ^(p 4, 61)
U.O.C. Malattie Respiratorie
Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario
"G. Martino", Messina

Emilia Privitera ^(p 19)
U.O.C. di Pneumologia, Centro Regionale
di Riferimento per la Fibrosi Cistica e Dipartimento
Professioni Sanitarie, Fondazione IRCCS
Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Mariangela Retucci ^(p 19)
U.O.C. di Pneumologia e Centro Regionale
di Riferimento per la Fibrosi Cistica
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica
e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

Antonio Vendrame ^(p 32)
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



Un modo nuovo di comunicare in Sanità

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.

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**



EDITORIAL

- 2 Test di funzionalità respiratoria in corso di pandemia. La tecnologia in aiuto del clinico
Stefano Marinari
>> [Si veda l'articolo, pagina 23](#)

RESEARCH LETTER

ASTHMA

- 4 L'impatto dell'asma sulla mortalità nei pazienti con COVID-19
Wil Lieberman-Cribbin; Joseph Rapp; Naomi Alpert; Stephanie Tuminello; Emanuela Taioli

ORIGINAL RESEARCH

COPD

- 6 Il deterioramento della meccanica respiratoria nelle ore notturne. Impatto della terapia broncodilatatrice
Nicolle J. Domnik; Matthew D. James; Robin E. Scheeren; Grace A. Ayoo; Sarah M. Taylor; Amanda T. Di Luch; Kathryn M. Milne; Sandra G. Vincent; Devin B. Phillips; Amanya F. Elbehairy; Sophie J. Crinion; Helen S. Driver; J. Alberto Neder; Denis E. O'Donnell

RESEARCH LETTER

CRITICAL CARE

- 19 Posizione prona e decubito laterale in pazienti con polmonite da COVID-19 in trattamento con CPAP via casco
Mariangela Retucci; Stefano Aliberti; Clara Ceruti; Martina Santambrogio; Serena Tammaro; Filippo Cuccarini; Claudia Carai; Giacomo Grasselli; Anna Maria Oneta; Laura Sadari; Giovanni Sotgiu; Emilia Privitera; Francesco Blasi

CHEST REVIEWS

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

- 23 Come affrontare la riduzione dei test di funzionalità polmonare in laboratorio durante una pandemia
Andrew Kouri; Samir Gupta; Azadeh Yadollahi; Clodagh M. Ryan; Andrea S. Gershon; Teresa To; Susan M. Tarlo; Roger S. Goldstein; Kenneth R. Chapman; Chung-Wai Chow
>> [Si veda l'editoriale, pagina 2](#)

SPECIAL FEATURES

PULMONARY AND CARDIOVASCULAR

- 32 Diagnosi e terapia dell'embolia polmonare durante la pandemia della malattia da coronavirus 2019. Position paper dal National PERT Consortium
Rachel P. Rosovsky; Charles Grodzin; Richard Channick; George A. Davis; Jay S. Giri; James Horowitz; Christopher Kabrhel; Robert Lookstein; Geno Merli; Timothy A. Morris; Belinda Rivera-Lebron; Victor Tapson; Thomas M. Todoran; Aaron S. Weinberg; Kenneth Rosenfield; PERT Consortium

ORIGINAL RESEARCH

SLEEP

- 44 Disparità di età e di sesso nell'aderenza alla terapia con CPAP
Sanjay R. Patel; Jessie P. Bakker; Christy J. Stitt; Mark S. Aloia; S. Mehdi Nouraei

THORACIC ONCOLOGY

- 53 Associazione fra tipo di sigaretta e dipendenza da nicotina nei pazienti sottoposti a screening per tumore del polmone
Nichole T. Tanner; Nina A. Thomas; Ralph Ward; Alana Rojewski; Mulugeta Gebregziabher; Benjamin A. Toll; Gerard A. Silvestri

CHEST PEARLS

- 61 Una donna di 65 anni con dispnea dopo ablazione per fibrillazione atriale
Fahad Gul; Daniel Casey; Sumeet Mainigi; Glenn Eiger; Abesh Niroula

Test di funzionalità respiratoria in corso di pandemia. La tecnologia in aiuto del clinico

Stefano Marinari, MD, PhD

La pandemia da COVID-19 ha determinato, fra le altre conseguenze, una significativa riduzione dell'esecuzione di test di funzionalità respiratoria negli ambulatori medici nel tentativo, certamente utile, di ridurre la diffusione della malattia con la limitazione dei contagi nel corso delle visite ambulatoriali, vista la produzione di aerosol e la tosse provocate da essi.

La parziale chiusura degli ambulatori di funzionalità respiratoria per la riduzione delle prestazioni ha influito significativamente sui tempi di diagnosi, in particolare delle patologie respiratorie ostruttive e sulla frequenza del monitoraggio di patologie gravi quali le pneumopatie diffuse, la fibrosi cistica e l'ipertensione polmonare. Patologie nelle quali la diagnosi tardiva o il mancato rilevamento di riacutizzazioni influisce significativamente sulla prognosi.

In questo numero di *CHEST*, Kouri e coll.¹ analizzano come poter far fronte a tale riduzione di prestazioni, utilizzando quanto oggi offerto dalla tecnologia per l'esecuzione di test di funzionalità respiratoria a domicilio e per il monitoraggio funzionale e quanto il loro utilizzo incide sull'accuratezza diagnostica e sugli esiti clinici e prognostici.

Sono quindi analizzati in dettaglio le potenzialità e i limiti dei seguenti metodi di misurazione: dispositivi per il picco di flusso espiratorio, spirometri elettronici

PER IL RELATIVO ARTICOLO SI VEDA PAGINA 23

AFFILIAZIONE: U.O.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale "G. Mazzini", Teramo.

CORRISPONDENZA: Stefano Marinari, MD, PhD, U.O.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale "G. Mazzini", piazza Italia, 64100 Teramo; e-mail: marinaristefano@gmail.com.

Copyright © 2021 CHEST Edizione Italiana. Pubblicato da Sintex Servizi S.r.l. Tutti i diritti sono riservati.

portatili, misurazioni portatili dell'ossido nitrico espirato, dispositivi di oscillometria a onde radio e nuovi strumenti sanitari digitali come spirometri a microfono per smartphone e tecnologie sanitarie mobili integrate a sistemi di apprendimento automatico. Vengono inoltre discussi i vantaggi e i limiti di ciascuna tecnica nella sua applicazione per la diagnosi e il monitoraggio domiciliari in alternativa alle tecniche classiche di laboratorio.

Il tema affrontato è pertanto: quanto le soluzioni tecnologiche con esami a domicilio sono oggi in grado di sostituire le tecniche classiche di laboratorio? E quanto queste sono accurate ovvero qual è la loro qualità e attendibilità in termini di diagnosi corretta o di efficacia di monitoraggio?

Come ampiamente evidenziato nel lavoro, non esiste una risposta univoca, ma deve essere attentamente considerata la validità di ciascuna singola tecnica in funzione del dato prodotto e della funzione che a tale dato viene assegnata.

Tralasciando il ruolo del picco di flusso espiratorio, strumento già testato nel monitoraggio e nell'auto-gestione dell'asma e ancora da chiarire come mezzo di diagnosi in associazione a questionari,²⁻⁵ recenti sofisticate soluzioni si sono cercate con l'uso di spirometri elettronici portatili o pneumotacografi connessi a smartphone. Tali metodiche hanno dato prova, confermata dalla letteratura scientifica, di poter essere utili in particolare nella gestione del monitoraggio della fibrosi polmonare idiopatica e nella sorveglianza post-trapianto,^{6,7} in situazioni cioè in cui le condizioni cliniche, che limitano l'accesso in ospedale e la necessità di frequenti controlli, rendono ideali metodiche funzionali con possibilità di monitoraggio domiciliare.

Anche la misurazione della frazione di ossido nitrico esalato (FENO) ha caratteristiche che la rendono adatta a un utilizzo domiciliare, sebbene anche in questo caso la possibile negatività del test in casi di asma non di tipo 2 e il costo eccessivo la rendono poco utilizzabile al momento per scopo diagnostico lasciando ampio margine per un suo utilizzo nel monitoraggio di casi conosciuti di asma di tipo 2.⁸

Promettente è ancora l'oscillometria alla luce delle dimostrazioni di attendibilità come esame diagnostico precoce nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

(BPCO)^{9,10} e nel monitoraggio dell'asma.^{11,12} La possibilità di condurre l'esame anche in situazioni in cui è limitata la collaborazione del paziente rende questa tecnica molto adatta a un utilizzo domiciliare. D'altronde però, l'elevato costo e la carenza di linee guida tecniche e interpretative oltre che di valori di riferimento, la rendono poco applicabile per il momento.

In generale quindi, sebbene le prospettive diagnostiche e le nuove tecnologie siano promettenti, dobbiamo registrare ancora una carenza di dati scientifici a supporto della tecnologia per la diagnostica funzionale domiciliare che la renderebbero utilizzabile in tempi brevi.

Diverso è il caso della opportunità offerta dalle recenti tecnologie digitali applicate alla salute che permettono senza dubbio una gestione dei dati con possibilità di utilizzare programmi che supportano l'autogestione di molte patologie respiratorie croniche in telemonitoraggio.

In conclusione, possiamo oggi dire di essere in grado di sostituire parte dell'attività diagnostica o di monitoraggio funzionale respiratorio con tecniche alternative altrettanto attendibili e accurate da utilizzare a domicilio del paziente?

La prima considerazione da fare è relativa al fatto che è necessario distinguere se tali tecnologie alternative siano sfruttate per la diagnosi o per lo screening diagnostico. Certamente queste nuove soluzioni domiciliari penalizzano le tecniche diagnostiche più sofisticate che necessitano di tecnologie complesse e di competenze nell'esecuzione, non riproducibili al di fuori dei laboratori, come la pletismografia corporea, la diffusione del CO (DLCO) e i test di provocazione bronchiale.

Non è ancora possibile quindi pensare alle nuove tecniche domiciliari se utilizzate per la diagnosi e questo è ancora più valido in caso di patologie di maggiore complessità. Possiamo pensare pertanto di utilizzare i test domiciliari nell'ambito di un processo di screening piuttosto che di diagnosi approfondita che resta ad appannaggio dei laboratori specialistici, tenendo inoltre sempre in considerazione possibili rischi di sovra o sottodiagnosi.

Al contrario, il campo dove certamente l'applicazione di tali procedure trova il suo massimo utilizzo è il monitoraggio. È indubbio, infatti, il vantaggio di un monitoraggio domiciliare in caso di patologie croniche o nella necessità di sorveglianza funzionale come nel trapianto di polmone.

Certamente anche nella Medicina, come in generale in ogni ambito professionale, la necessità di ridurre i rischi,

limitando potenziali fonti e momenti di contagio, determinata dalla recente epidemia da SARS-CoV-2, ha dato forte impulso allo sviluppo tecnologico e culturale a favore di soluzioni alternative in grado di poter compensare la riduzione di prestazioni "in presenza".

La vera opportunità da cogliere e da non lasciarsi sfuggire è proprio quella culturale, ovvero continuare a pensare e investire in soluzioni alternative che possano aiutare il clinico in situazioni di crisi. Dobbiamo proseguire su questa strada che certamente ci consentirà inoltre, indipendentemente dalla presenza di situazioni critiche, di sfruttare queste nuove soluzioni tecnologiche domiciliari, non solo per ridurre, laddove possibile, le prestazioni ambulatoriali, ma anche per poter al meglio gestire a domicilio le patologie respiratorie croniche più gravi.

Bibliografia

1. Kouri A, Gupta S, Yadollahi A, et al. Addressing reduced laboratory-based pulmonary function testing during a pandemic. *Chest*. 2020;158(6):2502-2010.
2. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al.; High-Risk-COPD Screening Study Group. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):748-756.
3. Jithoo A, Enright P, Burney P, et al.; BOLD Collaborative Research Group. Case-finding options for COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2013;41(3):548-555.
4. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2014;7:241.
5. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vázquez-García JC, et al.; for BOLD and PLATINO study groups. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):387-393.
6. Vegesna A, Tran M, Angelaccio M, Arcona S. Remote patient monitoring via non-invasive digital technologies: a systematic review. *Telemed E-Health*. 2016;23(1):3-17.
7. Russell A-M, Adamali H, Molyneux PL, et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(8):989-997.
8. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NOBreath. *Health Technol Assess*. 2015;19(82):1-330.
9. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, et al. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med*. 2012;106(8):1116-1123.
10. Dean J, Kolsum U, Hitchen P, et al. Clinical characteristics of COPD patients with tidal expiratory flow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1503-1506.
11. Tang FSM, Rutting S, Farrow CE, et al. Ventilation heterogeneity and oscillometry predict asthma control improvement following step-up inhaled therapy in uncontrolled asthma. *Respirology*. 2020;25(8):827-835.
12. Eddy RL, Westcott A, Maksym GN, et al. Oscillometry and pulmonary magnetic resonance imaging in asthma and COPD. *Physiol Rep*. 2019;7(1):e13955.

L'impatto dell'asma sulla mortalità nei pazienti con COVID-19

All'Editore:

Vi è un crescente bisogno di caratterizzare i fattori di rischio per la morbilità e la mortalità della malattia

da coronavirus 2019 (COVID-19), e il ruolo delle patologie respiratorie croniche come l'asma non è interamente compreso.¹ In questa sede descriviamo i dati del registro COVID-19 del Mount Sinai Health System (MSHS), con l'obiettivo di stabilire la prevalenza dell'asma nel registro COVID-19 del MSHS e l'associazione tra storia di asma e mortalità.

Metodi

Sono stati scaricati i dati in forma anonima dal registro COVID-19 del MSHS e selezionati gli accessi al PS e ambulatoriali. Questa base di dati conteneva le caratteristiche demografiche del paziente, il quartiere di residenza, i parametri vitali all'arrivo in ospedale e i farmaci prescritti durante il ricovero ospedaliero. La positività al COVID-19 è stata confermata utilizzando la reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa su tamponi nasofaringei. La storia di asma veniva riferita dal

paziente al momento del test. L'outcome principale dello studio era la mortalità. I fattori confondenti rilevanti includevano le caratteristiche del paziente al ricovero e lo stato COVID-19. Era necessaria una dimensione del campione di 3.814 pazienti per rilevare un'associazione tra asma e mortalità con una potenza dell'80%, assumendo una dimensione dell'effetto del 3% e un livello di significatività di 0,05. Tutte le analisi sono state eseguite con SAS v9.4 (SAS Institute). Questo studio è stato sottoposto alla revisione del comitato di revisione istituzionale del Mount Sinai e approvato.

Risultati

Sono stati trovati 11.405 pazienti che hanno avuto un accesso ospedaliero per COVID-19 al MSHS (29 febbraio 2020-24 aprile 2020). Di questi, il 54,8% ha avuto la conferma di COVID-19 e il 45,2% aveva un test COVID-19 negativo. Il 51% dei pazienti era donna, in prevalenza non bianco (72,2%), con un'età mediana di 57 anni (intervallo interquartile, 33); il quartiere di residenza del paziente era principalmente Manhattan (42,1%), Brooklyn (24,5%) e Queens (18,9%). L'asma è stato riferito da 618 pazienti (5,4%), che comprendevano il 4,4% dei pazienti con COVID-19 e il 6,8% dei pazienti senza COVID-19 ($p < 0,0001$). La prevalenza di asma era dell'8,8% nei pazienti che vivevano nel Bronx, 7,6% a Manhattan, 4,6% a Staten Island e 4,0% nel Queens. I pazienti con una storia di asma avevano un'età compresa tra i 40 e i 69 anni (48,6%), < 40 anni (28,3%) e > 69 anni (23,1%).

Seicentodiciotto pazienti erano stati trattati con corticosteroidi e 205 (33,1%) di essi riferivano una storia di asma. Di questi 105 (51,2%) erano stati trattati con corticosteroidi per via orale e 100 (48,8%) per via endovenosa. I più comuni corticosteroidi erano metilprednisolone (44,9%), prednisone (44,4%) e desametasone (10,7%). In totale 101 pazienti con asma (37,1%) che avevano un test positivo per COVID-19 venivano trattati con corticosteroidi vs 104 pazienti (30,1%) che erano negativi per COVID-19 ($p = 0,0637$). Tra quelli con una storia di asma, un'ampia proporzione di quelli trattati con corticosteroidi sono morti (13,7%) rispetto a quelli che non erano stati trattati (6,3%) ($p = 0,0023$).

Alle analisi univariate (Tabella 1), non sono state osservate associazioni statisticamente significative tra stato di asma e mortalità tra i pazienti con COVID-19 ($p = 0,506$) i pazienti senza COVID-19 ($p = 0,187$). Le analisi di regressione logistica multivariabile (Tabella 2)

TABELLA 1] Prevalenza dell'asma autoriferito e mortalità nei pazienti con e senza COVID-19

Stato dell'asma	COVID-19 positivi			COVID-19 negativi		
	Vivo	Deceduto	Valore p	Vivo	Deceduto	Valore p
Nessuna storia precedente di asma	4.890 (95,6)	1.083 (96,0)	0,506	4.620 (93,2)	194 (95,6)	0,187
Storia di asma	227 (4,4)	45 (4,0)		337 (6,8)	9 (4,4)	

I valori sono N. (%) o come diversamente indicato. COVID-19 = coronavirus 2019.

TABELLA 2] Predittori di mortalità tra i pazienti con una storia di asma

Variabile	Registro globale MSHS (n = 11.405)	Solo COVID-19 positivi (n = 6.245)
COVID-19 positivi vs non rilevati	3,58 (2,99-4,29)	...
Asma (sì vs no)	0,89 (0,65-1,21)	0,94 (0,66-1,34)
40-69 vs < 40 anni	7,97 (4,94-12,88)	15,08 (6,69-34,01)
> 69 vs < 40 anni	28,94 (17,99-46,55)	57,86 (25,72-130,17)
Femmine vs maschi	0,74 (0,64-0,86)	0,70 (0,59-0,82)
Non bianchi vs bianchi	1,00 (0,85-1,17)	1,04 (0,87-1,25)

I valori rappresentano OR corretto (95% CI). I modelli sono stati corretti per tutte le variabili elencate. MSHS = Mount Sinai Health System. Si veda la legenda della Tabella 1 per il significato delle altre abbreviazioni.

corretta per età, sesso, razza e stato di COVID-19 mostrano che l'asma non era associato a un più alto rischio di mortalità nell'intero campione (OR corretto, 0,89; 95% CI, 0,65-1,21) o tra i pazienti che avevano un test positivo per COVID-19 con una storia di asma (OR corretto, 0,94%; 95% CI, 0,66-1,34). I risultati suggeriscono una bassa prevalenza di asma nel registro COVID-19 del MSHS e la mancanza di una relazione statisticamente significativa tra storia di asma e mortalità, indipendentemente dallo stato COVID-19.

Discussione

Questa è la prima analisi per quanto ne sappiamo a commentare la relazione tra asma e mortalità in un ampio campione COVID-19 a New York City. In questa sede riportiamo che l'asma autoriferito non era associato a mortalità, anche dopo aver tenuto conto dello stato COVID-19. Riconosciamo l'importanza di caratterizzare i pazienti vulnerabili durante la pandemia di COVID-19,² e asseriamo che la più bassa prevalenza di asma nei pazienti con COVID-19 può essere causata dalla sottostima nel database MSHS poiché l'asma era autoriferito. Infatti, la prevalenza corretta per l'età nel complesso a New York City (13,4%) e per quartiere (Bronx, 17,0%; Brooklyn, 12,4%; Manhattan, 15,5%; Queens, 11,6%; Staten Island, 9,9%), era più alta di quanto registrato nella popolazione MSHS qui descritta.³ Questa analisi ha parecchie limitazioni che comprendono le seguenti: l'asma era autoriferito e le informazioni sulle terapie

prima del ricovero, compresi i corticosteroidi inalatori o orali, non erano disponibili.

La mancanza di associazione tra storia personale di asma e mortalità, indipendentemente dallo stato COVID-19, suggerisce che sono necessarie ulteriori ricerche sul ruolo dell'asma nella risposta immunitaria dopo le infezioni virali respiratorie e il ruolo dei farmaci per l'asma nella risposta soggettiva all'infezione COVID-19.

Wil Lieberman-Cribbin, MPH

Joseph Rapp, MPH

Naomi Alpert, MS

Stephanie Tuminello, MPH

Emanuela Taioli, MD, PhD

New York, NY

AFFILIAZIONI: Dall'Institute for Translational Epidemiology, Icahn School of Medicine presso il Mount Sinai

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Nessuna dichiarazione.

CORRISPONDENZA: Emanuela Taioli, MD, PhD, One Gustave L. Levy Place, Box 1133, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029; e-mail: emanuela.taioli@mountsinai.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.2020.05.575>.
CHEST 2020; 158(6):2290-2291

Ringraziamenti

Altri contributi: Questo lavoro è stato in parte supportato attraverso le risorse computazionali, i dati e l'esperienza dello staff forniti dal Scientific Computing dell'Icahn School of Medicine presso il Mount Sinai.

Il deterioramento della meccanica respiratoria nelle ore notturne

Impatto della terapia broncodilatatrice

Nicolle J. Domnik, PhD; Matthew D. James, BSCh; Robin E. Scheeren, BSCh(c); Grace A. Ayoo, BSCh; Sarah M. Taylor, BSCh; Amanda T. Di Luch, BSCh; Kathryn M. Milne, MD, MSc; Sandra G. Vincent, MSc; Devin B. Phillips, PhD; Amany F. Elbehairy, MD, PhD; Sophie J. Crinion, MD, PhD; Helen S. Driver, PhD; J. Alberto Neder, MD; Denis E. O'Donnell, MD

PREMESSA: La BPCO è associata a sintomi respiratori durante le ore notturne, a una scarsa qualità del sonno e all'aumento del rischio di morte notturna. Il deterioramento notturno della capacità inspiratoria (CI) e del FEV₁ è già stato precedentemente documentato; tuttavia, la natura precisa di tale deterioramento e i meccanismi attraverso i quali la terapia serale con broncodilatatori possa ridurre tale fenomeno non sono stati studiati.

QUESITO DI RICERCA: Qual è l'effetto preciso della somministrazione serale di due broncodilatatori a lunga durata d'azione sulla meccanica respiratoria notturna e sul drive inspiratorio neuronale (IND)?

DISEGNO E METODI DELLO STUDIO: Attraverso uno studio in doppio cieco, randomizzato, di tipo crossover controllato con placebo abbiamo valutato gli effetti della broncodilatazione serale a lunga durata d'azione (aclidinio bromuro e formoterolo fumarato diidrato: 400/12 µg) sulla CI a pre-dose nel primo mattino (ossia, la CI misurata a 12 h dalla somministrazione serale di broncodilatatori) rapportandoli al placebo (risultato primario). Inoltre, durante la notte sono state effettuate delle misurazioni seriali di valori spirometrici, della meccanica respiratoria dinamica e dell'IND (risultati secondari). Venti partecipanti con BPCO (con ostruzione delle vie aeree moderata/severa e iperinflazione polmonare) sono stati sottoposti a misurazioni seriali di CI, spirometria, pattern respiratorio, pressione esofagea e transdiaframmatica ed elettromiografia del diaframma (elettromiografia del diaframma espressa come percentuale sul valore massimo; IND) in sei momenti fra 0 e 12 h successivamente alla somministrazione dei due farmaci broncodilatatori, effettuando anche comparazioni con l'IND durante il sonno.

RISULTATI: In confronto al placebo, la broncodilatazione serale non è stata associata a un aumento della CI pre-dose 12 h dopo la somministrazione ($p = 0,48$). Tuttavia, risultano migliorate ($p < 0,05$) la CI nadir (la CI più bassa in assoluto, indipendentemente dal tempo), il picco della CI, l'area sotto la curva per 12 h dopo la somministrazione e la CI per 10 h dopo la somministrazione. Sotto l'effetto del placebo, la resistenza totale delle vie aeree, l'iperinflazione polmonare, l'IND e le oscillazioni pressorie tidaliche a livello esofageo e transdiaframmatico aumentavano tutte in maniera significativa durante la notte in confronto ai valori basali serali. Ognuno di questi parametri è migliorato in seguito al trattamento broncodilatatore ($p < 0,05$) con nessun cambiamento nella ventilazione o nel pattern respiratorio.

INTERPRETAZIONE: Sotto l'effetto del placebo, di notte la meccanica respiratoria si è deteriorata in maniera significativa. Nonostante non vi fossero differenze nella CI pre-dose al mattino, la broncodilatazione serale è stata associata in maniera evidente a un sostenuto miglioramento notturno della meccanica respiratoria dinamica e nel drive neuronale inspiratorio rispetto al placebo.

REGISTRAZIONE STUDIO CLINICO: ClinicalTrials.gov identifier NCT02429765

CHEST Edizione Italiana 2020; 4:6-18

PAROLE CHIAVE: broncodilatazione; BPCO; meccanica respiratoria

La BPCO in fase avanzata è spesso accompagnata da sintomi molto fastidiosi sia durante la notte sia nel primo mattino quali, per esempio, dispnea, tosse e iperproduzione di muco,¹ che contribuiscono a rendere scarsa la qualità della vita e a incrementare la dispnea diurna.² Il peggioramento diurno dei sintomi respiratori potrebbe essere legato al deterioramento della meccanica respiratoria durante il sonno. Tale affermazione è supportata da precedenti dimostrazioni del peggioramento della limitazione del flusso espiratorio (riduzione del FEV₁) e dell'iperinflazione polmonare [riduzione della capacità inspiratoria (CI)] durante la notte, in particolare fra le ore 02:00 e le 06:00.^{3,4}

Le alterazioni dello scambio gassoso a livello polmonare durante la notte, della struttura e della qualità del sonno sono state tutte documentate nella BPCO.^{5,7} Tuttavia, gli squilibri notturni della meccanica respiratoria e le loro conseguenze cliniche hanno ricevuto una scarsa attenzione da parte della comunità scientifica: per questo, la natura e la severità del peggioramento della meccanica respiratoria dinamica notturna sono poco comprese. Tra i fattori che potenzialmente contribuiscono a questo fenomeno vi sono l'incremento circadiano del tono broncomotore,⁸ l'incremento della limitazione

del flusso espiratorio in posizione supina⁹ e una maggiore ostruzione delle vie aeree in espirazione per motivi legati all'effetto della forza di gravità sulla postura.¹⁰ Il peggioramento dell'intrappolamento dei gas polmonari (incremento del volume residuo) potrebbe inoltre ridurre la capacità vitale (CV), il che a sua volta spiegherebbe la riduzione del FEV₁, specialmente in quei casi in cui il rapporto FEV₁/VC risulti preservato.

La documentata riduzione delle CI seriali notturne nella BPCO¹¹ verosimilmente riflette la progressiva iperinflazione polmonare dinamica (incremento del volume polmonare di fine espirazione). Noi abbiamo postulato che l'iperinflazione dinamica, durante la notte, potrebbe amplificare uno squilibrio preesistente tra l'incremento del drive inspiratorio neuronale (IND)¹²⁻¹⁵ e l'inadeguata risposta dei muscoli respiratori meccanicamente soprafatti e funzionalmente indeboliti [fenomeno conosciuto come dissociazione neuromeccanica (NMD)]. Per estensione, dunque, la broncodilatazione polmonare sostenuta e la deflazione polmonare attraverso la terapia broncodilatatrice serale dovrebbero essere in grado di migliorare in maniera efficace la funzione dei muscoli respiratori e ridurre in questo modo la dissociazione neuromeccanica.

Gli antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione e i broncodilatatori agonisti beta-adrenergici, in monoterapia o in combinazione, migliorano i valori mattutini pre-dose (ossia l'ultima misurazione immediatamente precedente alla dose successiva di farmaco) di FEV₁, della CI e dei volumi pletismografici nella BPCO.^{3,4,11,16,17} La duplice terapia broncodilatatrice bis in die (nel presente studio acilidinio bromuro/formoterolo fumarato diidrato 400/12 µg) potrebbe produrre ulteriori benefici nei pazienti con sintomi prevalentemente notturni e nel primo mattino.^{4,18} Nonostante la broncodilatazione aumenti significativamente il FEV₁ mattutino pre-dose (45-85 mL) in confronto a tutti i componenti singoli in monoterapia,¹⁹ non si conosce se questi piccoli miglioramenti riflettano adeguatamente quelli della meccanica respiratoria dinamica durante la notte.

Al fine di valutare l'effetto della broncodilatazione serale sulla meccanica respiratoria dinamica notturna, abbiamo completato uno studio crossover di tipo prospettico, in doppio cieco e con un controllo placebo, utilizzando come risultato primario la CI pre-dose, misurata al mattino 12 h dopo la somministrazione serale. Per comprendere meglio lo sviluppo temporale del danno fisiologico notturno e gli effetti meccanici della broncodilatazione, abbiamo confrontato rilevanti risultati secondari, fra i quali si annoverano una serie di CI notturne misurate a paziente sveglio, il FEV₁, il rapporto FEV₁/FVC, l'IND, la NMD e le pressioni

ABBREVIAZIONI: EMGdi = elettromiografia diaframmatica; CFR = capacità funzionale residua; CI = capacità inspiratoria; IND = drive inspiratorio neuronale; N2 = stadio non-REM 2; NMD = dissociazione neuromeccanica; Pdi = pressione transdiaframmatica; % max = massimo valore; Pes = pressione esofagea; PFR = prove di funzionalità respiratoria; Pga = pressione gastrica; REM = sonno rapid eye movement; \dot{V}_E = ventilazione al minuto; V_T = volume tidale (volume corrente)

AFFILIAZIONI: Dal Department of Medicine (Drs Domnik, Milne, Phillips, Elbehairy, Crinion, Driver, Neder e O'Donnell; Sig. James e Sig.re Scheeren, Ayoo, Taylor, Di Luch e Vincent) e dalla Division of Respiratory Medicine (Drs Crinion, Driver, Neder e O'Donnell), Queen's University, Kingston, Canada; Sleep Disorders Laboratory (Drs Crinion e Driver), Kingston Health Sciences Centre, Kingston, Canada; dal Department of Chest Diseases (Dr Elbehairy), Faculty of Medicine, Alexandria University, Alessandria, Egitto.

Parte dei dati qui presentati sono stati esposti in un poster e in una presentazione orale al Congresso dell'European Respiratory Society, 28 settembre-2 ottobre 2019, Madrid, Spagna e al Congresso dell'American Thoracic Society, 18-23 maggio 2018, San Diego, California.

SUPPORTO FINANZIARIO: Il presente studio è stato finanziato da una borsa per un fellowship post-dottorato del Canadian Institutes of Health Research (per N. J. D.), dal William M Spear Endowment Fund in Pulmonary Research della Faculty of Health Sciences della Queen's University e una borsa per studi investigator-initiated da AstraZeneca Canada Inc (ESR-15-10942) che ha incluso l'acilidinio bromuro/formoterolo fumarato diidrato 400/12 µg (Duaklir), e l'inalatore placebo utilizzati nello studio.

CORRISPONDENZA: Denis E. O'Donnell, MD, Respiratory Investigation Unit, Kingston Health Sciences Centre, 102 Stuart St, Kingston, ON, K7L 2V7, Canada; e-mail: odonnell@queensu.ca

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

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.033>

CHEST 2021; 159(1):116-127

respiratorie sia dopo la somministrazione del placebo sia dopo la somministrazione della terapia farmacologica attiva. Infine, per determinare se gli effetti della

broncodilatazione fossero simili durante la veglia e il sonno, abbiamo comparato delle misurazioni fisiologiche selezionate in entrambe le condizioni.

Metodi

Il presente studio crossover, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo è stato condotto con l'approvazione del Health Sciences' Research Ethics Board della Queen's University. Lo studio è stato condotto nell'Unità di Fisiopatologia Respiratoria e nel Laboratorio dei Disturbi del Sonno nel Kingston Health Sciences Centre a Kingston, Ontario, Canada, nel periodo compreso fra novembre 2015 e agosto 2018 ha incluso quattro visite mediche. Prima delle visite mattutine 1 e 2 sono stati sospesi sia i broncodilatatori a lunga durata d'azione sia a breve durata d'azione per > 12 h e < 6 h rispettivamente. Lo screening di eleggibilità (visita 1) ha riguardato l'acquisizione del consenso informato, la raccolta di un'anamnesi dettagliata, l'esecuzione di prove di funzionalità respiratoria da seduti pre- e post-broncodilatazione e la somministrazione di questionari respiratori (Modified Medical Research Council,²⁰ COPD Assessment Test,²¹ Modified Baseline Dyspnea Index²² e St. George's Respiratory Questionnaire²³) e di questionari riguardanti il sonno (Epworth Sleepiness Scale²⁴ e Pittsburgh Sleep Quality Index²⁵). L'Early Morning/Nighttime Symptom of COPD Instrument²⁶⁻²⁸ è stato usato ogni giorno per tutta la durata dello studio. La visita basale 2 ha riguardato l'esecuzione delle PFR da seduti e l'assegnazione randomizzata iniziale a uno dei due gruppi di trattamento, della durata di due settimane, a cui ha fatto seguito la visita notturna 3: a entrambi i gruppi veniva somministrata la duplice terapia broncodilatatrice alle ore 08:00 del mattino (aclidinio bromuro/formoterolo fumarato diidrato 400/12 µg), al primo gruppo veniva somministrata la stessa terapia anche alle ore 20:00, mentre al secondo, alle ore 20:00, veniva somministrato il placebo. Il trattamento è stato invertito nei due gruppi fra la visita 3 e la visita 4. Siccome questi pazienti sintomatici erano in trattamento con triplice terapia (antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione, agonisti beta-adrenergici a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori) prima del reclutamento nello studio, nel protocollo si è preferito non includere alcun periodo di wash out per timore di far precipitare le condizioni cliniche. Piuttosto, la simmetria della struttura dello studio delineata poc'anzi ha garantito un minimo di due settimane in ognuno dei due gruppi di trattamento prima di

ogni visita per lo studio del sonno. Lungo tutto lo studio, i partecipanti hanno ricevuto la stessa dose o una dose equivalente di corticosteroidi inalatori dichiarata al momento dell'inclusione; i broncodilatatori a breve durata d'azione sono stati consentiti al bisogno (ma sospesi per > 6 h prima di tutte le visite).

Soggetti

I partecipanti sono stati reclutati facendo firmare loro un modulo di consenso per essere ricontattati dalla clinica del primo autore, attraverso un database esistente di partecipanti e attraverso pubblicità con poster. I pazienti considerati eleggibili per lo studio erano tutti adulti con più di quarant'anni con BPCO clinicamente stabile e di grado da moderato a severo (FEV₁ post-broncodilatazione = 30-79% del predetto; FEV₁/FVC 42% ± 10%), iperinflazione a riposo [capacità funzionale residua (CFR) > 120% del predetto] e una storia di fumo > 20 pack-year. I potenziali partecipanti erano esclusi qualora soffrissero di comorbidità significative, facessero uso di ossigenoterapia notturna o avessero un disturbo respiratorio del sonno già diagnosticato o anche solo sospetto. Venti partecipanti sono stati arruolati nello studio e hanno completato entrambe le visite notturne 3 e 4 (due partecipanti hanno completato solo la visita 3; Fig. 1). Le misurazioni sono state effettuate nel nostro laboratorio di PFR e i pazienti sono stati ammessi di notte al Laboratorio Clinico di Disturbi del Sonno del Kingston Health Sciences Centre, dove un posto letto è stato riservato per scopi di ricerca.

Protocollo notturno (visite 3 e 4)

I test notturni hanno incluso le prove di funzionalità respiratoria (PFR) e lo studio del sonno (polisonnografia) (e-Fig. 1). Le misurazioni seriali della spirometria da seduti, del pattern respiratorio e degli indici cardiometabolici (Vmax 229d; SensorMedics, Yorba Linda, California) sono state effettuate ai seguenti orari: valutazione basale serale (20:00; 0 h pre-dose), 22:00 (2 h post-dose), 02:00 (6 h post-dose), 06:00 (10 h post-dose), 7:00 (11 h post-dose) e pre-dose, la mattina (8:00, 12 h post-dose). Le misurazioni della meccanica respiratoria [pressione esofagea (Pes); pressione gastrica (Pga); pressione transdiaframmatica

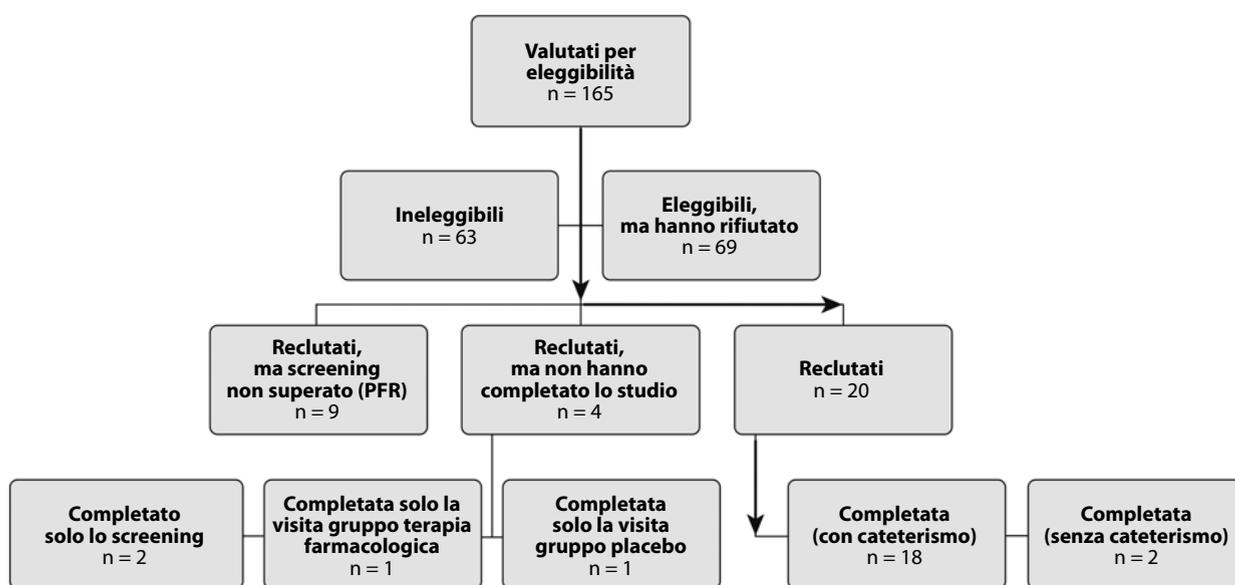


Figura 1 – Il diagramma CONSORT mostra in dettaglio il processo di reclutamento dei partecipanti e offre una panoramica dello studio. PFR = prove di funzionalità respiratoria.

(Pdi), intesa come differenza fra Pes e Pga] e l'elettromiografia diaframmatica [(EMGdi) rappresentante l'IND] sono state monitorate in maniera continua (PowerLab model ML880 e LabChart; ADInstruments, Bella Vista, Australia) utilizzando cateteri multi-elettrodo a doppio palloncino, inseriti attraverso il naso come descritto da Faisal e coll.²⁹ nei partecipanti che avessero espresso il consenso, quando possibile.

I valori massimi di EMGdi, Pes e Pdi sono stati determinati con l'esecuzione della CI massimale e dello sniff test, mentre la massima Pga con l'esecuzione di colpi di tosse. Le misurazioni sono state effettuate alle 20:00, 22:00, 02:00 e 06:00; i valori tidalici notturni sono stati rappresentati come percentuale rispetto al valore massimo (%max) raggiunto alle 20:00 (0 h pre-dose).

Per consentire la stadiazione del sonno e identificare i possibili eventi respiratori durante le visite notturne, abbiamo effettuato una polisomnografia completa con il sistema Sandman Elite SD 32+ digital sleep system (Embla; Mallinckrodt/Nellcor Puritan Bennett (Melville) Ltd, Canada) comprendente la registrazione dell'EEG (C4A1, C3A2, O2A1, O1A2), una cintura respiratoria per torace e addome, la registrazione della pressione nasale (cannula nasale), la registrazione dell'ossimetria e le misurazioni del russamento attraverso un apposito sensore. La posizione del corpo è stata continuamente monitorata con una videocamera a infrarossi.

Risultati e analisi statistiche

Come risultato primario abbiamo considerato la CI pre-dose misurata al mattino, prima della nuova dose di broncodilatatori; i risultati secon-

dari includevano, invece, CI notturna da svegli, FEV₁, meccanica respiratoria notturna, IND e pattern respiratori. Abbiamo calcolato che un campione di venti partecipanti avesse una capacità dell'80% di dimostrare un miglioramento di almeno 200 mL nella CI pre-dose in seguito al trattamento con broncodilatatori, con una DS di 200 mL nella CI pre-dose.¹¹ In uno studio precedente simile al nostro, 11 partecipanti si sono rilevati sufficienti per dimostrare delle variazioni intra-individuali nelle misurazioni della meccanica respiratoria.³⁰

Per tutte le analisi si è scelto come livello di significatività statistica un valore di $p < 0,05$; i valori sono stati riportati come media \pm SEM, tranne se diversamente specificato. Le procedure statistiche sono state svolte con SigmaPlot 13 per Windows (Systat Software Inc, San Jose, California) o Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington). Quando appropriato, abbiamo utilizzato il *t*-test per dati appaiati con correzione di Bonferroni per confronti multipli, così da comparare le differenze fra i gruppi in un dato momento; le analisi della varianza a due vie con analisi post hoc di Tukey sono state utilizzate per comparare le differenze inter-gruppo seguendo le misurazioni seriali rilevate a vari intervalli di tempo post-dose (ossia 0, 2, 6, 11, 12 h post-dose, corrispondenti agli orari 20:00, 22:00, 06:00, 07:00; 08:00). Tali misurazioni includevano: (1) misurazioni spirometriche del FEV₁ e della CI, (2) IND e parametri della meccanica respiratoria (Pes, Pga, e misure derivanti da Pdi), (3) indici cardiorespiratori [ossia ventilazione al minuto (\dot{V}_E), volume tidalico (V_T), frequenza respiratoria] e (4) risposta ai sintomi notturni e del primo mattino. Le correlazioni di Pearson sono state utilizzate per indagare le relazioni fra variabili differenti.

Risultati

La spirometria e le analisi cardiometaboliche sono state effettuate su 20 partecipanti; l'elettromiografia e i dati su Pes/Pga sono stati ottenuti rispettivamente in 17 e 16 partecipanti, per problemi legati all'introduzione dei

cateteri o per difficoltà tecniche o per il ritiro del consenso all'introduzione del catetere (Fig. 1). I dati demografici di partenza e le PFR sono stati riassunti nella Tabella 1. A riposo, i partecipanti con BPCO avevano limitazione al flusso ed erano iperinsufflati,

TABELLA 1] Caratteristiche dei partecipanti e funzione polmonare a riposo

Caratteristiche dei partecipanti	Partecipanti inclusi (n = 20)	Funzione polmonare a riposo	Partecipanti inclusi (n = 20)
Dopo broncodilatatore			
Maschi:femmine, numero	9:11		
Età, media \pm DS, anni	64 \pm 11	FEV ₁ (L, %pred)	1,3 \pm 0,4 L; 56% \pm 16%
BMI, media \pm DS, kg/m ²	26 \pm 5	FEV ₁ /FVC (%)	42% \pm 10%
Prima del broncodilatatore			
Storia di fumo, media \pm DS, pack-year	43 \pm 22		
Abitudine tabagica, numero		FEV ₁ (L, % pred)	1,2 \pm 0,4 L; 51% \pm 15%
Attuale	8		
Ex fumatore	12		
		FEV ₁ /FVC (%)	41% \pm 12%
Punteggio Epworth Sleepiness Scale, media \pm DS	5,8 \pm 3,5	CI (% pred)	80% \pm 25%
Punteggio Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, media \pm DS	2,0 \pm 1,2	CFR (% pred)	147% \pm 31%
Punteggio COPD Assessment Test, media \pm DS	19,1 \pm 9,0	VR (% pred)	163% \pm 46%
Punteggio Modified Baseline Dyspnea Index, media \pm DS	6,6 \pm 2,4	CPT (% pred)	117% \pm 16%
		DLco (% pred)	54% \pm 16%

DLco = capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; CFR = capacità funzionale residua; CI = capacità inspiratoria; L = litri; %pred = percentuale del predetto; VR = volume residuo; CPT = capacità polmonare totale.

TABELLA 2] CI e FEV₁ presentati come variazione dal valore basale serale alle 20:00 (0 h post-dose)

Variabile	Trattamento	Media ± SE, L	95% IC	Tempo predominante ^a	Valore di p
Pre-dose^b					
FEV ₁	PL	-0,11 ± 0,05	-0,20 a -0,02	12 h post-dose	> 0,05
	BD	-0,05 ± 0,05	-0,16 a 0,06	12 h post-dose	
CI	PL	-0,05 ± 0,05	-0,15 a 0,05	12 h post-dose	> 0,05
	BD	-0,03 ± 0,08	-0,18 a 0,12	12 h post-dose	
Nadir^c					
FEV ₁	PL	-0,23 ± 0,04	-0,31 a -0,14	n = 7, 6 h post-dose	0,02
	BD	-0,15 ± 0,55	-0,26 a -0,46	n = 8, 10 h post-dose	
CI	PL	-0,35 ± 0,04	-0,43 a -0,26	n = 8, 6 h post-dose	0,005
	BD	-0,17 ± 0,04	-0,24 a -0,11	n = 8, 11 h post-dose	
Area sotto la curva 0-12 h post-dose^d					
FEV ₁	PL	-0,13 ± 0,04	-0,21 a -0,06	n/d	0,002
	BD	-0,02 ± 0,04	-0,10 a -0,06	n/d	
CI	PL	-0,13 ± 0,17	-0,21 a -0,05	n/d	0,01
	BD	0,01 ± 0,21	-0,08 a 0,11	n/d	
Picco					
FEV ₁	PL	-0,03 ± 0,04	-0,11 a -0,04	n = 9, 2 h post-dose	0,002
	BD	0,11 ± 0,05	0,02 a 0,20	n = 13, 2 h post-dose	
CI	PL	0,07 ± 0,04	0,00 a 0,14	n = 8, 12 h post-dose	0,049
	BD	0,18 ± 0,04	0,10 a 0,27	n = 11, 2 h post-dose	

BD = broncodilatazione; n/d = non disponibile; PL = placebo. Si veda la legenda della Tabella 1 per la spiegazione delle altre abbreviazioni.

^aTempo (ore post-dose) al quale la maggioranza dei partecipanti aveva sperimentato il picco o il nadir; il numero di partecipanti che hanno raggiunto questo tempo è anch'esso mostrato.

^bValore al mattino pre-dose misurato a 12 h post-dose.

^cValore più basso indipendentemente dal tempo.

^dRelativo al valore basale pre-dose.

con un elevato volume residuo in percentuale sul valore predetto, CFR, ed elevata capacità vitale totale (Tabella 1). I farmaci da prescrizione più comunemente utilizzati nel campione erano broncodilatatori a lunga durata d'azione (n = 19), corticosteroidi inalatori (n = 18), antidepressivi/ansiolitici (n = 8, più tre partecipanti che utilizzavano benzodiazepine), antidolorifici non oppioidi (n = 8), farmaci per il reflusso gastroesofageo (n = 8) e inibitori del colesterolo/statine (n = 6). Non sono stati riportati effetti collaterali.

Spirometria notturna, meccanica e IND

La CI pre-dose del mattino (misurazione finale registrata alle ore 08:00 del mattino, 12 h post-dose) non differiva fra il gruppo con broncodilatatori (1,98 ± 0,14 L) e il gruppo placebo (2,03 ± 0,14 L; $\Delta CI_{pre-dose\ BD-PL}$ + 0,03 ± 0,04; p > 0,05) e nemmeno dal valore di base pre-dose misurato

alle 20:00 (ΔCI_{12h} : broncodilatatori, -0,03 ± 0,08; placebo -0,05 ± 0,05 L; p > 0,05) (Tabella 2). Per dieci ore post-dose, la broncodilatazione serale riduceva significativamente la caduta della CI, del FEV₁ e della FVC che si osservava nel gruppo placebo (p < 0,05) (Fig. 2). I seguenti sono i picchi medi di miglioramento dovuti alla broncodilatazione, espressi in riferimento al placebo: CI +217 mL; FEV₁ +178 mL; FVC +318 mL a due ore post-dose (p < 0,05). I valori nadir della CI e del FEV₁ (ossia la più bassa misurazione di CI o FEV₁ ottenuta in ciascun soggetto, indipendentemente dal fattore temporale) si registravano a > 6 h post-dose in entrambi i gruppi e miglioravano significativamente nel gruppo con broncodilatatori (p < 0,05) (Tabella 2). Inoltre, la broncodilatazione ha modificato l'insorgenza temporale del nadir della CI (corrispondente al picco massimo dell'iperinflazione dinamica) da 7,5 h post-placebo a 10 h post-

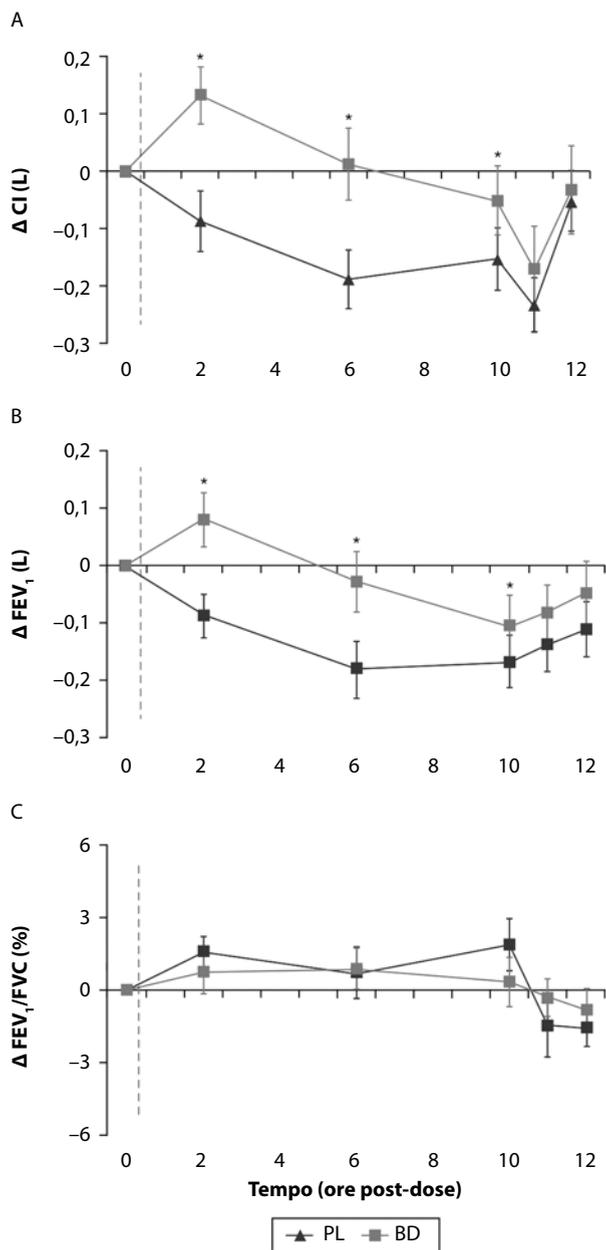


Figura 2 – A-C, capacità inspiratorie notturne seriate e spirometrie in postura seduta durante placebo e durante farmaco in studio (broncodilatatori). La linea tratteggiata indica la dose serale di broncodilatatori o di placebo, somministrata appena successivamente alle misurazioni delle 20:00 (tempo = 0 h post-dose). I valori sono espressi come medie \pm variazione SEM rispetto alle misurazioni basali delle ore 20:00. Ogni asterisco indica un valore di $p < 0,05$ fra i gruppi. I broncodilatatori hanno migliorato (A) la capacità inspiratoria e (B) il FEV₁ rispetto al placebo per 10 h post-dose, fino alle 06:00 ($p < 0,05$), ma non hanno avuto alcun impatto (C) sul rapporto FEV₁/FVC. BD = broncodilatatori; CI = capacità inspiratoria; L = litri; PL = placebo.

broncodilatatori ($p < 0,05$). La broncodilatazione non ha modificato il rapporto FEV₁/FVC, che è rimasto costante per tutta la notte in entrambi i gruppi.

Lo sforzo inspiratorio (Pes_{max%} tidalica) e la resistenza totale delle vie aeree aumentavano del +38% e del +50%,

rispettivamente, fra i valori di partenza registrati alle 20:00 e quelli alle 22:00 nel gruppo placebo, mantenendosi elevate durante tutta la notte ($p < 0,05$). Per 6 h post-dose la broncodilatazione ha invece ridotto lo sforzo inspiratorio (espresso come variazione tidalica della Pes: $-22,5\% \pm 26,5\%$) e Pdi ($-16,4\% \pm 23,6\%$, entrambi $p < 0,05$ per i valori sia assoluti sia massimali) in confronto al placebo (Fig. 3), anche se non ha modificato la Pga. La broncodilatazione inoltre ha ridotto la resistenza delle vie aeree ($-39,6\% \pm 28,9\%$) e ha aumentato il flusso espiratorio nei volumi medi ($9,4\% \pm 17,1\%$) per 10 h post-dose in confronto al placebo (fino alle ore 06:00, $p < 0,05$) (Fig. 3). Tuttavia, non sono state riscontrate variazioni significative nel lavoro respiratorio totale, nel lavoro inspiratorio resistivo e nel lavoro respiratorio in espirazione ($p > 0,05$). Non sono state riscontrate differenze significative fra i gruppi o intra-gruppo nella massima pressione inspiratoria (MIP) fra le ore 18:00 (broncodilatatore 63 ± 23 cmH₂O, placebo 73 ± 37 cmH₂O) e le 07:00 (broncodilatatore 55 ± 23 cmH₂O; placebo 70 ± 35 cmH₂O; $p > 0,05$); il picco negativo inspiratorio della Pes durante le manovre di CI è risultato pressoché invariato durante tutta la notte ($p > 0,05$).

La EMGdi tidalica all'interno del gruppo (valore assoluto e massimo) è rimasta stabile durante la notte nel gruppo placebo ($p > 0,05$ a 20 h). Di concerto con l'incremento notturno dello sforzo inspiratorio (Pes_{max%}) sotto placebo sottolineato precedentemente, il risultato è stato un decremento dell'efficienza (EMGdi_{max%}:Pes_{max%}) notturna in rapporto ai valori basali registrati alle ore 20:00 ($p < 0,05$). La broncodilatazione ha ridotto l'EMGdi_{max%} fino al $27,7\% \pm 27,1\%$ post-dose ($p < 0,05$) (Fig. 3); ciò è stato accompagnato da un equivalente miglioramento dell'accoppiamento neuromeccanico (EMGdi_{max%}:V_T/VC_{predetto}) per 6 ore post-dose ($p < 0,05$). Tuttavia, la broncodilatazione non ha avuto effetto sull'efficienza (EMGdi_{max%}:Pes_{max%}) o sullo sforzo diaframmatico (EMGdi_{max%}:Pdi_{max%}). Le analisi di correlazione hanno dimostrato come la riduzione dell'IND dopo la broncodilatazione serale fosse più marcatamente associata con la deflazione polmonare (cioè al miglioramento della CI: $R^2 = -0,530$, $p < 0,01$).

La broncodilatazione non ha modificato il V_T, la frequenza respiratoria, il \dot{V}_E , il consumo di ossigeno o la produzione di anidride carbonica ($p > 0,05$); così, le riduzioni nel drive e nello sforzo sono avvenute nonostante una ventilazione pressoché equivalente.

Veglia vs sonno e sintomi

I risultati della polisonnografia non differivano fra i due gruppi di trattamento dello studio (Tabella 3). Pertanto, non sono state riscontrate differenze degli stadi del

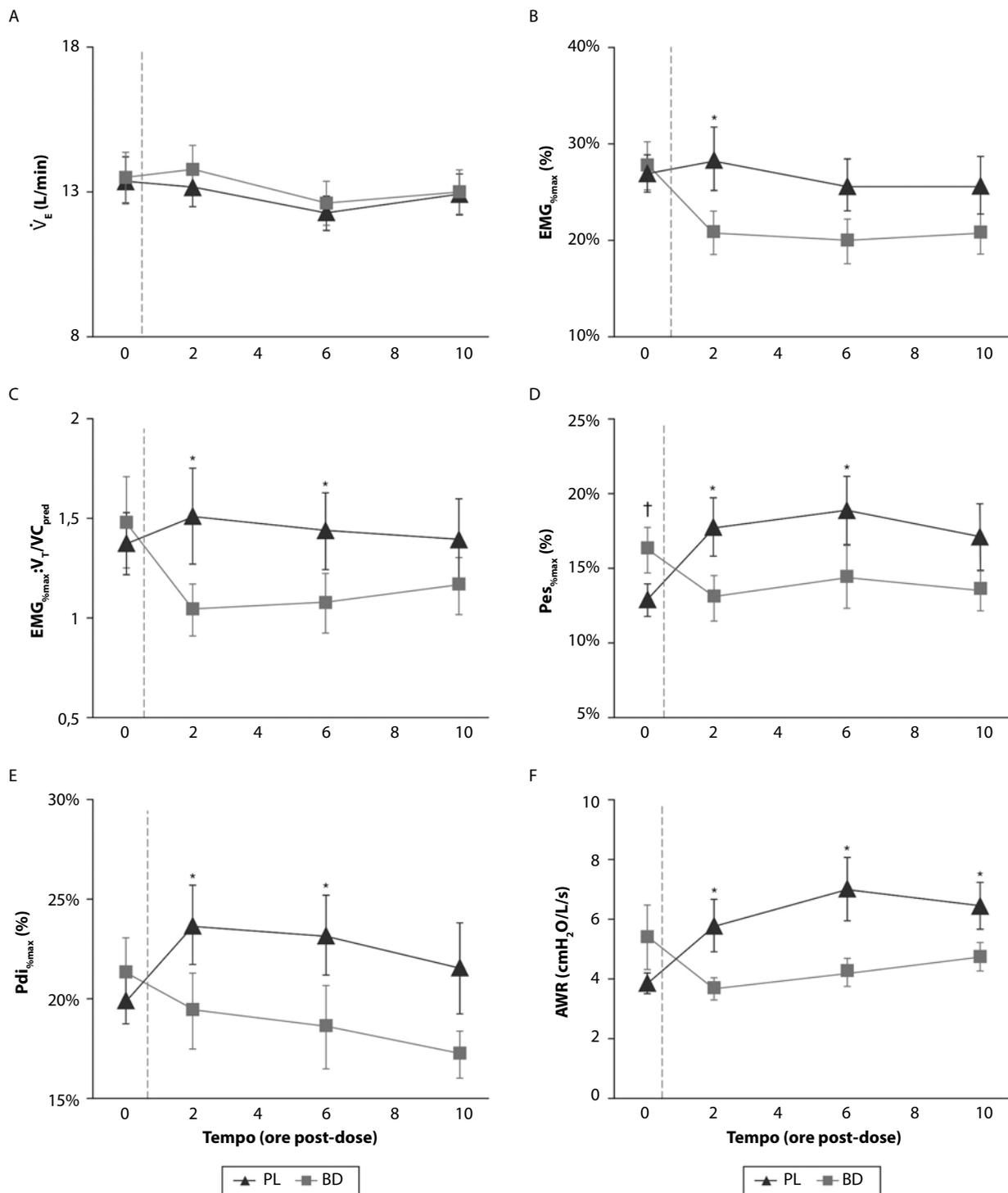


Figura 3 – Misurazioni seriali notturne del drive inspiratorio neuronale e della meccanica respiratoria. La broncodilatazione notturna o il placebo alle 20:00 è rappresentata dalla linea tratteggiata. La croce indica una differenza significativa ($p < 0,05$) fra i gruppi, riscontrata pre-dose, mentre l'asterisco indica una differenza significativa ($p < 0,05$) fra i gruppi, riscontrata post-dose. In assenza di (A) variazioni della ventilazione al minuto, i broncodilatatori hanno migliorato (B) il drive inspiratorio neuronale, (C) l'accoppiamento neuroventilatorio, (D) lo sforzo respiratorio e (E) la pressione transdiaframmatica fino a 6 h post-dose ($p < 0,05$), al contempo riducendo (F) la resistenza delle vie aeree per 10 h post-dose ($p < 0,05$). AWR = resistenza delle vie aeree; EMG = elettromiografia; EMGdi = elettromiografia diaframmatica; Pdi = pressione transdiaframmatica; %max = valore massimale; Pes = pressione esofagea; pred = predetto; VC = capacità vitale; \dot{V}_E = ventilazione al minuto; V_T = volume tidale. Si veda la legenda della Figura 2 per la spiegazione delle altre abbreviazioni.

TABELLA 3] Struttura del sonno e risultati della polisonnografia

Risultato	Media ± DS	
	Placebo	Broncodilatatore
Tempo totale di sonno, min	255,6 ± 58,2	260,5 ± 49,3
Spirometria post-broncodilatazione prima delle 6 h	115,6 ± 58,2	108,5 ± 39,5
Spirometria post-broncodilatazione fra 6 e 10 h	144,4 ± 28,7	152,5 ± 26,8
Sleep efficiency: tempo totale di sonno/tempo totale di registrazione, %	74,3 ± 14,9	75,8 ± 11,8
Stadio 1: tempo totale di sonno, %	13,0 ± 7,6	11,4 ± 6,6
Stadio 2: tempo totale di sonno, %	59,3 ± 10,1	62,8 ± 14,4
Tempo totale di sonno a onde lente, %	12,6 ± 12,1	12,9 ± 10,6
Sonno REM		
Tempo totale di sonno, %	18,1 ± 16,2	12,9 ± 9,0
Respiratory Disturbance Index, N/h	26,7 ± 24,3	30,9 ± 26,9
Indice Apnea:Ipopnea, N/h	11,0 ± 11,5	13,5 ± 14,7
Saturazione periferica di ossigeno derivata dall'ossimetria, %		
Media al risveglio	92,3 ± 2,6	87,9 ± 14,6
Minima registrata	85,5 ± 3,8	85,3 ± 4,1
Sonno con < 90%	20,2 ± 29,3	23,0 ± 31,1

Per tutti i valori si registra $p > 0,05$.

sonno (percentuale del tempo totale di sonno trascorsa in ognuno degli stadi 1 e 2 non-REM, a onde lente e REM), né negli indici di disordini della respirazione nel sonno (indice apnea:ipopnea). Nonostante il rigoroso screening per escludere dallo studio i pazienti con caratteristiche cliniche compatibili con OSA, a due partecipanti è stata riscontrata una concomitanza di OSA e BPCO (dimostrata in maniera rigorosa da un indice apnea/ipopnea > 15; uno con una componente posizionale); tuttavia, la loro risposta broncodilatatrice era simile a quella degli altri partecipanti non-OSA. Non sono state registrate variazioni nell'ossigenazione associate alla broncodilatazione, con saturazione di ossigeno al risveglio equivalente nei due gruppi (placebo $92,3\% \pm 2,6\%$; broncodilatatori $87,9\% \pm 14,6\%$; $p = 0,02$); lo stesso è stato riscontrato per la minima saturazione periferica di ossigeno registrata (placebo $85,5\% \pm 3,8\%$; broncodilatatore $85,3\% \pm 4,1\%$; $p = 0,8$) e per la percentuale del tempo notturno trascorso con saturazione < 90% (placebo $20,2\% \pm 29,3\%$; broncodilatatori $23,0\% \pm 31,1\%$; $p = 0,4$).

L'impatto della broncodilatazione sulla Pes tidalica e sull'EMGdi registrate durante lo stadio stabile del sonno non-REM (N2) è stato comparato con le misurazioni effettuate a pazienti svegli. Per valutare l'impatto della broncodilatazione durante il sonno e consentire un confronto efficace con le misurazioni da svegli, lo stadio 2 non-REM è stato valutato immediatamente prima del test al risveglio delle ore 02:00 (6 h post-dose). La bron-

codilatazione diminuiva l'EMGdi_{%max} nel sonno N2 direttamente precedente le ore 02:00 del $20,8\% \pm 42,7\%$ ($p < 0,05$). Questo miglioramento risultava simile a quello osservato durante la veglia alle ore 02:00 ($p > 0,05$). La Pes_{%max} tidalica era simile nel sonno N2 a quella durante la veglia ($p > 0,05$). Nel sonno N2 la broncodilatazione è stata associata a una diminuzione del Pes_{%max} del $18,1\% \pm 48,9\%$, dato che tuttavia non è riuscito a raggiungere significatività statistica ($p = 0,09$).

In entrambe le visite notturne è stato possibile identificare, in un sottogruppo del nostro campione ($n = 10$), dei periodi di sonno REM stabile di sufficiente durata e con qualità del segnale dell'EMGdi e della Pes adeguata per l'analisi. Queste fasi REM si manifestavano nelle ultime fasi della notte, fra le 8,5 e le 10 h post-dose (ossia, approssimativamente 1,5 h prima dell'interruzione del sonno per il test da svegli delle 06:00). Nonostante il sonno REM fosse valutato in fasi più avanzate della notte, quando gli effetti dei broncodilatatori andavano affievolendosi, abbiamo potuto riscontrare che la broncodilatazione diminuiva l'EMGI_{%max} durante il sonno REM in confronto al placebo del $25,3\% \pm 37,2\%$ ($p < 0,05$), similmente alle variazioni osservate nella veglia e nel sonno N2 ($p > 0,05$). Come nel sonno N2, le diminuzioni della Pes_{%max} legate alla terapia broncodilatatrice non erano significative.

Nonostante vi fosse una tendenza verso la diminuzione complessiva del punteggio dei sintomi sia quando i

broncodilatatori venivano somministrati una volta al giorno (placebo) sia due volte al giorno (broncodilatatori serali) rispetto ai valori di base dei partecipanti al momento del reclutamento nello studio (calcolati con questionari ottenuti durante le visita 1 e nei sette giorni precedenti la visita 2), l'Early Morning/Nighttime Symptom of COPD Instrument non è stato abbastanza sensibile per trovare differenze fra i trattamenti nella nostra popolazione.

Discussione

I principali risultati dello studio sono i seguenti: la dose serale di broncodilatatori non si è associata a un aumento della CI pre-dose misurata 12 h post-dose alle 08:00, che avevamo definito come risultato primario. Tuttavia, la broncodilatazione è stata associata a un sostenuto miglioramento nella CI e nel FEV₁ per 10 h post-dose. La deteriorazione notturna della meccanica respiratoria evidente sotto l'effetto del placebo è stata parzialmente contrastata dai broncodilatatori, che hanno portato alla riduzione della resistenza delle vie aeree per 10 h post-dose e alla riduzione nello sforzo respiratorio e della NMD del sistema respiratorio per 6 h post-dose in confronto al placebo.

Capacità inspiratoria e spirometria

Nonostante la CI pre-dose non risultasse aumentata 12 h post-broncodilatazione in confronto al placebo, i miglioramenti della CI di 0,1 L registrati a 10 h post-dose erano significativi e simili per ordine di grandezza a quelli riportati in studi precedenti che hanno utilizzato la stessa duplice combinazione di broncodilatatori.³¹ I nostri dati della CI pre-dose (12 h post-dose) sono in linea con quanto riportato da Waltz e coll.,³² che non hanno riscontrato variazioni nella CFR pre-dose del mattino (che, a sua volta, è inversamente correlata alla CI) in risposta a questa combinazione di broncodilatatori. Il considerevole incremento del valore del picco della CI e del valore dell'area sotto la curva da 0 a 12 h post-dose, dopo la broncodilatazione, suggeriscono una sostenuta deflazione farmacologica dei polmoni durante la maggior parte della notte. Il miglioramento del picco della CI è stato solitamente raggiunto 2 h post-dose (ore 22:00); ciò è in linea con dei precedenti report che indicano come l'efficacia massima della broncodilatazione si attesti fra le 2 e le 6 h post-dose.^{33,34} A questo dato si aggiunge inoltre l'evidenza di un ritardo di 2,5 h nel raggiungimento del nadir della CI nel gruppo di trattamento con broncodilatatori serali rispetto al gruppo placebo.

L'assunto che la CI rifletta il volume tele-espilatorio del polmone (e cioè l'iperinflazione dinamica) dipende dalla stabilità della capacità polmonare totale e dalla performance nella manovra che riflette lo sforzo massimo del partecipante.³⁵ Possiamo supportare questa affermazione poiché abbiamo riscontrato che tutti i picchi negativi inspiratori di pressione endopleurica generati durante le manovre di CI seriate fossero simili fra loro. In questo modo abbiamo confermato che il massimo sforzo motivazionale veniva raggiunto durante tutte le misurazioni della CI per la capacità polmonare totale e, per estensione, le variazioni della CI riflettono in maniera affidabile le variazioni del volume polmonare tele-espilatorio.

Il grado di iperinflazione dinamica è determinato dall'estensione della limitazione al flusso espilatorio e dal pattern respiratorio prevalente.^{36,37} Il fatto che le componenti di volume e tempo nella respirazione fossero simili fra loro sia quando i pazienti erano sotto effetto del principio attivo sia sotto placebo in tutti i punti di confronto del presente studio³⁸ suggerisce che la ridotta limitazione del flusso espilatorio (e non la ridotta frequenza respiratoria) sia il principale meccanismo della deflazione polmonare. Pertanto, la combinazione di broncodilatatori accelerava in maniera costante la meccanica per lo svuotamento polmonare, riducendo la resistenza delle vie aeree e migliorandone la conduttanza. L'incremento nella resistenza delle vie aeree fra 2 e 10 h post-dose nel gruppo placebo nello studio corrente è in linea con il già precedentemente riportato peggioramento giornaliero durante la notte nei soggetti sani, asmatici³⁹ e BPCO,⁴⁰ con il picco di resistenza nelle prime ore del mattino.^{41,42} I nostri risultati mostrano che questo incremento notturno della resistenza delle vie aeree sotto placebo sia stato significativamente ridotto in seguito alla broncodilatazione.

Il FEV₁ pre-dose 12 h post-dose era aumentato in media di un valore numerico di 0,06 L nel gruppo con broncodilatatore serale rispetto al placebo, tuttavia non si è riusciti a raggiungere il valore soglia arbitrario (0,1 L) stabilito dalle autorità regolatorie per indicare una sostenuta broncodilatazione notturna per 12 h.^{43,44} Comunque, come per la CI, le misurazioni seriali notturne hanno indicato miglioramenti del FEV₁ per 10 h post-dose con un picco di effetto (0,18 L) a 2 h post-dose (Fig. 2). Così, nello studio corrente, l'esclusivo affidamento al FEV₁ o alla CI pre-dose per valutare una sostenuta efficacia della broncodilatazione avrebbe condotto a una sottostima dei miglioramenti meccanici benefici indotti dalla broncodilatazione durante la

maggior parte della notte. Interessante è inoltre il dato che FEV_1 e VC variassero proporzionalmente durante la notte, così che il rapporto FEV_1/FVC restasse inalterato in tutti i gruppi di trattamento: ciò indica una riduzione dell'intrappolamento dei gas a livello polmonare e quindi un miglioramento dello svuotamento polmonare, con l'aumento del FEV_1 che riflette soprattutto il reclutamento del VC.

La dinamica respiratoria meccanica e l'IND

La valutazione della meccanica respiratoria dinamica ha fornito una migliore comprensione del progressivo deterioramento fisiologico notturno che interessa i pazienti con BPCO, nonché dei risultati positivi associati alla broncodilatazione notturna. Le misurazioni basali indicavano che i pazienti erano severamente compromessi da un punto di vista meccanico. Lo sforzo respiratorio basale ($Pes_{\%max}$) a riposo era il 13% del massimo valore possibile, quasi due volte il valore generalmente riportato in individui sani (7% del massimo a riposo²⁹). L'anormale meccanica respiratoria basale si deteriorava ulteriormente di notte, come mostrato dall'aumento significativo nella Pes e nella Pdi tidaliche e nel lavoro respiratorio nel gruppo placebo, con la resistenza delle vie aeree che aumentava progressivamente del 180% dalla sera alle ore 02:00, il che riflette un progressivo declino della CI verso un nadir più basso di 345 mL (cioè -18%) rispetto al valore di partenza pre-dose alle 20:00. Il trattamento con broncodilatatori migliorava in maniera considerevole questi parametri meccanici nel contesto di un \dot{V}_E invariato per almeno 6 h post-dose. L'attività muscolare espiratoria durante la notte non è stata modificata dalla broncodilatazione.

Il valore baseline dell'IND, che era stato stimato con la valutazione dell'attivazione diaframmatica, risultava elevato nei pazienti, con un valore del 28% rispetto alla massima attivazione. Questo dato è in linea con i valori precedentemente riportati nella BPCO di grado moderato-severo e rappresenta un aumento di quasi tre volte se comparato con l'IND a riposo riportato in individui sani comparabili per età.^{45,46} Notevole è il fatto che la broncodilatazione sia stata associata a una riduzione dell'IND del 28% per 6 h post-dose (Fig. 3).

Interessante è inoltre il fatto che la relazione fra IND e sforzo diaframmatico ($EMGdi_{\%max}:Pes_{\%max}$) fosse inalterata dalla broncodilazione, suggerendo che i miglioramenti nella funzione diaframmatica e in quella globale dei muscoli inspiratori dopo la deflazione polmonare abbiano contribuito a ridurre l'IND. Inoltre, la riduzione della NMD del sistema respiratorio

($EMGdi_{\%max}:\dot{V}_T/VC_{predetto}$) era mantenuta fino a 6 h dopo il trattamento broncodilatatore serale. Ne consegue che il ridotto IND riscontrato dopo la broncodilatazione, nonostante un invariato \dot{V}_T o \dot{V}_E , rifletta principalmente un ridotto carico meccanico intrinseco e un miglioramento nello squilibrio della capacità di carico del diaframma e degli altri muscoli inspiratori. Importante è il fatto che la riduzione dell'IND legata al broncodilatatore si manifestasse in assenza di cambiamenti dello stato metabolico (uptake dell'ossigeno e produzione di anidride carbonica), il che suggerisce che l'output efferente dei chemocettori midollari sia rimasto inalterato.^{47,48} Basandoci sulla semplice analisi correlativa, la deflazione polmonare (CI migliorata) dopo la broncodilatazione era positivamente associata alla riduzione dell'IND e da sola poteva spiegare il 53% della varianza in questa variabile dipendente.

Abbiamo dimostrato miglioramenti notturni nella meccanica dinamica dopo la broncodilatazione, misurati in maniera seriale da svegli. La domanda allora sorge spontanea: questi benefici possono essere applicati anche al sonno? Sicuramente è rassicurante il fatto che i miglioramenti nella Pes e nell'IND dipendenti dalla broncodilatazione, comparati con placebo alle ore 02:00 (da seduti e svegli) vanno nella stessa direzione e sono simili per ordine di grandezza a quelli che erano stati registrati durante il sonno non-REM in posizione supina, immediatamente prima delle misurazioni da svegli alle ore 02:00.

Sonno vs veglia confronto

I risultati della polisonnografia erano coerenti nei gruppi di trattamento con broncodilatatore e placebo, con i partecipanti che raggiungevano una sleep efficiency media (tempo totale di sonno/tempo totale di registrazione) del 75% in entrambe le visite, in linea con un lavoro esistente che riporta un valore del 75% per la sleep efficiency nella BPCO lieve-moderata.⁴⁹ Nel nostro studio i pazienti hanno raggiunto una quantità di sonno comparabile con quella riportata da studi precedenti che hanno indagato l'impatto della broncodilatazione su parametri legati al sonno, nonostante la natura a sonno interrotto del nostro studio.⁵⁰ La saturazione media durante la veglia e la saturazione minima durante la notte non hanno subito variazioni, in linea con riscontri di assenza di differenza significativa nella saturazione di ossigeno media con gli stessi farmaci utilizzati nel nostro studio.⁵¹

Nel valutare l'efficacia del broncodilatatore, i principali risultati fisiologici di interesse sono stati esaminati

durante l'interruzione del sonno, perché la veglia era richiesta per valutare i volumi polmonari dinamici ed effettuare le spirometrie notturne. Per questo non possiamo estendere i risultati raggiunti alla condizione del sonno. Ciononostante, i miglioramenti nell'IND e nella Pes dipendenti dalla broncodilatazione (da seduti e svegli) andavano nella stessa direzione ed erano simili per ordine di grandezza a quelli ottenuti durante il sonno N2 stabile in posizione supina immediatamente precedente le misurazioni da svegli a 6 h post-dose. Non è stato possibile accertare l'impatto della broncodilatazione sul sonno REM, perché è stato possibile analizzare periodi REM abbastanza stabili e affidabili solo in due terzi del nostro campione; inoltre, tali episodi si manifestavano più tardi nel corso della notte, quando l'effetto della broncodilatazione era ormai chiaramente diminuito. Nonostante queste precisazioni, l'ordine di grandezza della riduzione post-broncodilatazione dell'EMGdi_{%max} durante il sonno REM era grossolanamente simile a quello misurato da svegli e nel sonno N2.

Limiti dello studio

Data la natura impegnativa dei test fisiologici e la perturbazione del sonno che questi hanno comportato, il campione doveva necessariamente essere piccolo. Comunque, il nostro studio ha confermato che i test fisiologici utilizzati per misurare l'IND e la meccanica respiratoria dinamica sono stati sufficientemente sensibili per evidenziare differenze significative e intrinsecamente coerenti fra i gruppi di trattamento. Nel presente studio non è stato possibile misurare i volumi operativi polmonari durante la notte, a pazienti addormentati, mentre abbiamo ritenuto che misurazioni aggiuntive della ventilazione tramite pneumotacografo o maschera facciale avrebbero costituito un carico eccessivo per i pazienti. Non è stato possibile determinare se i miglioramenti meccanici dipendenti dalla broncodilatazione si riflettessero anche su un miglioramento della sintomatologia per i partecipanti, perché i questionari utilizzati (precedentemente validati per l'utilizzo in coorti più numerose^{52,53}) non sono stati sufficientemente sensibili per individuare variazioni significative nei sintomi mattutini a livello individuale. Inoltre, non abbiamo avuto l'opportunità di determinare l'effetto della broncodilatazione su aspetti più dettagliati della qualità del sonno, includendo fra questi un possibile aumento nella frequenza di risvegli notturni. La misurazione specifica di tali potenziali effetti qualitativi, associata allo studio della densità alfa e all'attività del sistema nervoso simpatico dovrebbe essere considerata in studi futuri.

Rilevanza clinica dei miglioramenti fisiologici

Basandoci su studi precedenti, l'ordine di grandezza dell'incremento della CI mostrato nel presente lavoro in seguito a broncodilatazione serale supera la differenza minima clinicamente significativa proposta (per la CI: 0,2 L) per migliorare sia la dispnea che la tolleranza all'esercizio⁵⁴ e per questo è verosimilmente associata a un beneficio clinico. L'IND a riposo nei pazienti con BPCO (28% del valore massimo) era significativamente elevato se comparato alle rilevazioni in volontari sani (7-10% del valore massimo^{45,55}), il che indicava una severa compromissione meccanica. Per questo, è ragionevole aspettarsi che la riduzione dell'IND di almeno il 28% sia verosimilmente clinicamente importante. Per esempio, una sostenuta riduzione dell'IND di quest'ordine di grandezza (24%) dopo esercizio dei muscoli inspiratori in pazienti con BPCO è stata associata a impressionanti miglioramenti della dispnea e della tolleranza all'esercizio fisico.⁵⁶ Nonostante studi precedenti, che usano la nostra stessa duplice associazione di broncodilatatori, mostrino una migliorata qualità del sonno, un miglioramento dei sintomi notturni e del primo mattino⁵¹ e un miglioramento della resistenza all'esercizio fisico,³² il nostro è stato il primo studio a determinare i plausibili meccanismi fisiologici sottostanti.

Interpretazione

Questo studio ha esposto in maniera univoca il grado di deterioramento fisiologico addizionale che si manifesta di notte in quei pazienti con BPCO che sono già meccanicamente compromessi durante il giorno. Il trattamento serale con broncodilatatori ha parzialmente mitigato il danno meccanico progressivo e ha ridotto considerevolmente il carico meccanico intrinseco dei muscoli inspiratori per un minimo di 6 h post-dose. L'effetto benefico netto è stato quello di ridurre l'ampiezza dell'IND necessario per garantire i bisogni ventilatori prevalenti. Siccome i disturbi del sonno e la presenza di fastidiosi sintomi respiratori al mattino sono comuni nella BPCO, l'ottimizzazione della terapia broncodilatatrice notturna è un importante obiettivo della gestione clinica di tali pazienti. I nostri risultati pongono le basi per studi futuri volti a determinare se l'estensione della loro durata d'azione durante il sonno al fine di minimizzare la progressiva dissociazione neuromeccanica del sistema respiratorio possa risultare in benefici sostanziali sia a breve che a lungo termine per i pazienti con BPCO.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: N. J. D. ha avuto accesso completo a tutti i dati di questo studio ed è responsabile dell'integrità dei dati e dell'accuratezza della loro analisi, specialmente per quanto riguarda gli effetti avversi. N. J. D., J. A. N., H. S. D. e D. E. O. hanno contribuito in maniera significativa alla pianificazione dello studio. N. J. D. e H. S. D. hanno contribuito in maniera significativa alla raccolta dei dati. N. J. D., M. D. J., R. E. S., G. A. A., S. M. T. e A. T. D. hanno contribuito in maniera significativa all'analisi dei dati. Tutti gli autori hanno contribuito in maniera significativa all'interpretazione dei dati. N. J. D. e D. E. O. hanno contribuito in maniera significativa a stilare la prima bozza del lavoro. Tutti gli autori hanno contribuito alla revisione critica del manoscritto. Tutti gli autori hanno approvato la versione finale del lavoro inviata in esame per la pubblicazione e hanno concordato di essere responsabili per tutti gli aspetti del lavoro, compreso l'assicurarsi che ogni dubbio relativo all'accuratezza o all'integrità venga indagato e risolto.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: D. E. O. ha dichiarato finanziamenti da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e GlaxoSmithKline al di fuori del presente lavoro inviato in valutazione. Nessuna dichiarazione (N. J. D., M. D. J., R. E. S., G. A. A., S. M. T., A. T. D., K. M. M., S. G. V., D. B. P., A. F. E., S. J. C., H. S. D., J. A. N.).

Ruolo dello sponsor: Come da contratto di sponsorizzazione, il primo autore ha mantenuto i pieni diritti e la libertà accademica per il disegno dello studio, per l'analisi dei dati e nel riportare i risultati dello studio. Oltre a fornire un parziale sostegno finanziario, AstraZeneca Canada Inc ha fornito l'acilidinio bromuro/formoterolo fumarato diidrato 400/12 µg (Duaklir) e gli inalatori di placebo utilizzati in questo studio.

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

Bibliografia

- Stephenson JJ, Cai Q, MocarSKI M, Tan H, Doshi JA, Sullivan SD. Impact and factors associated with nighttime and early morning symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:577-586.
- Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:595-603.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(2):214-222.
- Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, et al. Efficacy of acilidinium bromide 400 mug twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest.* 2012;141(3):745-752.
- Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(3):429-433.
- Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1986;41(11):846-854.
- Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G. Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(4):363-372.
- Nadel JA, Barnes PJ. Autonomic regulation of the airways. *Annu Rev Med.* 1984;35:451-467.
- Hartman JE, Prinzen J, van Lummel RC, Ten Hacken NH. Frequent sputum production is associated with disturbed night's rest and impaired sleep quality in patients with COPD. *Sleep Breath.* 2015;19(4):1125-1133.
- Engel LA, Prefaut C. Cranio-caudal distribution of inspired gas and perfusion in supine man. *Respir Physiol.* 1981;45(1):43-53.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest.* 2006;129(3):509-517.
- Juan G, Calverley P, Talamo C, Schnader J, Roussos C. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med.* 1984;310(14):874-879.
- Degens H, Bosutti A, Gilliver SF, Slevin M, van Heijst A, Wust RC. Changes in contractile properties of skinned single rat soleus and diaphragm fibres after chronic hypoxia. *Pflugers Arch.* 2010;460(5):863-873.
- Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve.* 1995;18(5):495-502.
- Deboeck G, Moraine JJ, Naeije R. Respiratory muscle strength may explain hypoxia-induced decrease in vital capacity. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(5):754-758.
- Maltais F, Celli B, Casaburi R, et al. Acilidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med.* 2011;105(4):580-587.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med.* 2010;104(7):995-1004.
- Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia GE, Caracta CF. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acilidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012;9(2):90-101.
- D'Urzo T, Donohue JF, Price D, Miravittles M, Kerwin E. Dual bronchodilator therapy with acilidinium bromide/formoterol fumarate for chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Rev Respir Med.* 2015;9(5):519-532.
- Brooks SMC. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting [American Thoracic Society]. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(5):952-956.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-654.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984;85(6):751-758.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321-1327.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545.
- Buyse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
- Eremenco S, Palsgrove A, MocarSKI M, O'Donohue P, Hareendran A. Evaluating the usability of an ePRO diary for measuring COPD symptoms at night and early morning. *Value Health.* 2012;15(4):A73.
- Hareendran A, Palsgrove AC, MocarSKI M, et al. The development of a patient-reported outcome measure for assessing nighttime symptoms of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:104.
- MocarSKI M, Hareendran A, Jen MH, Zaiser E, Make B. Evaluation of the psychometric properties of the early morning symptoms of COPD instrument (EMSCI). *Value Health.* 2014;17:A179.
- Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, et al. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):299-309.

30. Jensen D, O'Donnell DE, Li R, Luo YM. Effects of dead space loading on neuromuscular and neuro-ventilatory coupling of the respiratory system during exercise in healthy adults: implications for dyspnea and exercise tolerance. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;179(2-3):219-226.
31. Beeh KM, Watz H, Puente-Maestu L, et al. Acclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation, and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulmon Med*. 2014;14:209.
32. Watz H, Troosters T, Beeh KM, et al. ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2545-2558.
33. Fuhr R, Leselbaum A, Aubets J. Pharmacokinetics of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination compared with individual components: A phase 1, open-label, single-dose study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(2):109-117.
34. Jansat JM, Lamarca R, de Miquel G, Schrodter A, Miletzki B, Gurniak M. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of acclidinium bromide, a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(10):1239-1246.
35. Luo YM, Qiu ZH, Wang Y, et al. Absence of dynamic hyperinflation during exhaustive exercise in severe COPD reflects submaximal IC maneuvers rather than a nonhyperinflator phenotype. *J Applied Physiol*. 2020;128(3):586-595.
36. Vinegar A, Sinnett EE, Leith DE. Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, *Mus musculus*. *J Applied Physiol*. 1979;46(5):867-871.
37. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2006;15(100):61-67.
38. Pino-Garcia JM, Garcia-Rio F, Gomez L, Racionero MA, Diaz-Lobato S, Villamor J. Short-term effects of inhaled beta-adrenergic agonist on breathlessness and central inspiratory drive in patients with nonreversible COPD. *Chest*. 1996;110(3):637-641.
39. Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. *N Engl J Med*. 1980;303(5):263-267.
40. Ballard RD, Clover CW, Suh BY. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):945-951.
41. Hruby J, Butler J. Variability of routine pulmonary function tests. *Thorax*. 1975;30(5):548-553.
42. Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax*. 1980;35(10):732-738.
43. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*. 2005;2(1):111-124.
44. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):250-255.
45. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(2):289-297.
46. Qin YY, Li RF, Wu GF, et al. Effect of tiotropium on neural respiratory drive during exercise in severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:51-56.
47. Cherniack NS, Stanley NN, Tuteur PG, Altose MD, Fishman AP. Effects of lung volume changes on respiratory drive during hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol*. 1973;35(5):635-641.
48. Castele RJ, Connors AF, Altose MD. Effects of changes in CO₂ partial pressure on the sensation of respiratory drive. *J Appl Physiol*. 1985;59(6):1747-1751.
49. Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2011;12(4):367-372.
50. McNicholas WT, Calverley PM, Lee A, Edwards JC, Tiotropium Sleep Study in CI. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):825-831.
51. Magnussen H, Arzt M, Andreas S, et al. Acclidinium bromide improves symptoms and sleep quality in COPD: a pilot study. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1700485.
52. Hareendran A, Make BJ, Zaiser E, Garcia Gil E. Evaluation of the psychometric properties of the early morning symptoms of COPD instrument (EMSCI). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1633-1645.
53. Mocarski M, Zaiser E, Trundell D, Make BJ, Hareendran A. Evaluation of the psychometric properties of the nighttime symptoms of COPD instrument. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:475-487.
54. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016;47(2):429-460.
55. Zhang D, Gong H, Lu G, et al. Respiratory motor output during an inspiratory capacity maneuver is preserved despite submaximal exercise. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(1):87-92.
56. Langer D, Ciavaglia CE, Faisal A, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. *J Appl Physiol*. 2018;125(2):381-392.

Posizione prona e decubito laterale in pazienti con polmonite da COVID-19 in trattamento con CPAP via casco

All'Editore:

I pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2 (COVID-19) possono andare incontro allo sviluppo di insufficienza respiratoria acuta (IRA) che può richiedere l'utilizzo di una pressione di fine espirazione positiva (PEEP).¹ Nei pazienti con grave IRA l'applicazione di una pressione positiva continua delle vie aeree per via non invasiva (CPAP), confrontata con l'ossigenoterapia standard, migliora gli scambi gassosi e riduce

il tasso di intubazione orotracheale.^{2,3} Oltre alla CPAP altri interventi possono aiutare il paziente, per esempio la posizione prona.⁴ Questa manovra nei pazienti con IRA svegli, in respiro spontaneo e non intubati è fattibile, sicura e associata a un miglioramento dell'ossigenazione.^{5,6} Anche il decubito laterale può assumere un ruolo importante in termini di scambi gassosi, soprattutto nel caso di polmonite prevalentemente monolaterale.⁷ Infine, una recente esperienza ha dimostrato che l'intervento di auto-pronazione in pazienti con polmonite da COVID-19 migliora la saturazione ossiemoglobinica.⁸ L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia della posizione prona e del decubito laterale in pazienti svegli con polmonite da COVID-19 e in trattamento con CPAP somministrata attraverso un casco.

Metodi

È stato condotto uno studio pilota, prospettico, osservazionale nella Sub-Intensiva COVID-19 del Policlinico di Milano tra marzo e aprile 2020. Il suddetto reparto è caratterizzato da un rapporto infermiere per turno/paziente di 1:4, medici presenti 24 h 7/7 giorni, monitor a più variabili, ventilatori per ventilazione meccanica invasiva e non invasiva, attrezzatura per l'intubazione orotracheale in loco, un broncoscopio dedicato e un analizzatore di emogasanalisi.⁹ Sono stati inclusi nello studio soggetti adulti (≥ 18 anni) con IRA con diagnosi confermata di polmonite da COVID-19 in trattamento con casco CPAP. Tutti i pazienti erano in respiro spontaneo, non intubati e con scala di Glasgow di 15. Il Comitato Etico del Policlinico di Milano ha approvato lo studio (#345_2020). I criteri di esclusione comprendevano: necessità di intubazione immediata, scala di Glasgow < 15 , pressione arteriosa sistolica media (SBP) < 90 mmHg e $SpO_2 < 90\%$ con $FiO_2 > 0,8$. È stata scelta la posizione o prona o in decubito laterale in base all'imaging toracico a disposizione (ultima Rx/TC torace) e alle procedure operative standard. I pazienti in trattamento con casco CPAP e con rapporto $PaO_2/FiO_2 < 250$ da almeno 48 ore sono stati posizionati in decubito laterale/prono. La posizione laterale è stata adottata in pazienti con una compromissione polmonare prevalentemente monolaterale, con il polmone "sano" posto in posizione declive. La posizione prona, invece, è stata effettuata in caso di danno bilaterale (Fig. 1 A, B).¹⁰ Il trial aveva la durata di un'ora. I livelli di PEEP e FiO_2 sono rimasti invariati du-

rante il test e venivano decisi su parere clinico. I parametri vitali e quelli emogasanalitici sono stati registrati in tre tempi: prima del trial in condizioni basali con paziente in posizione semiseduta (T0), dopo un'ora con il paziente in posizione prona o in decubito laterale (T1) e 45 minuti dopo il ritorno in posizione semiseduta (T2). L'outcome primario scelto è stato il successo del trial definito come l'insieme di tutti questi criteri a T1 rispetto a T0: (1) riduzione del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno (A-aO₂) di almeno il 20%, (2) frequenza respiratoria invariata o ridotta, (3) dispnea invariata o ridotta (valutata attraverso la scala di Borg CR10), (4) pressione arteriosa sistolica media ≥ 90 mmHg. Viceversa l'insuccesso del trial è stato definito dalla presenza di almeno uno solo di questi fattori: (1) gradiente A-aO₂ stabile o aumentato, (2) aumento della frequenza respiratoria, (3) riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 90 mmHg, (4) $SpO_2 < 90\%$, (5) distress respiratorio e (6) discomfort riferito dal paziente. Le variabili qualitative sono state misurate come frequenze assolute e relative (percentuali), invece quelle quantitative sono state sintetizzate come medie in caso di distribuzione parametrica, o mediane (con range interquartile) in caso di una distribuzione non parametrica. Per valutare differenze statistiche rispetto ai parametri vitali e valori emogasanalitici a T0, T1, T2 sono state utilizzate analisi della varianza e test di Friedman. Un valore di probabilità a due code $< 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Il software statistico STATA (versione 16; Stata Corp, College Station, TX) è stato impiegato per effettuare tutti i calcoli statistici.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 26 pazienti (67% maschi, età mediana: 62 anni [IQR: 56-69 anni]). Le comorbilità più frequentemente riscontrate sono state: ipertensione sistemica (43%), diabete mellito (21%), obesità (14%), BPCO (11%) e asma (11%). All'ingresso in reparto il rapporto PaO_2/FiO_2 mediano misurato con maschera di Venturi era di 143 (IQR: 97-204), il gradiente A-aO₂ di 269 mmHg (IQR: 144-540 mmHg) e la frequenza

respiratoria di 27 atti/minuto (IQR: 22-31 atti/minuto). Tutti i pazienti avevano una diagnosi di polmonite da COVID-19 ed erano sottoposti a trattamento con casco CPAP con un rapporto PaO_2/FiO_2 mediano di 180 (IQR: 155-218) e gradiente A-aO₂ di 207 (156-262). Sono stati effettuati 39 test totali (12 in posizione prona e 27 in decubito laterale) dopo un tempo mediano di 14 giorni dall'esordio dei sintomi (IQR: 10-17 giorni) e 4 giorni dall'ingresso in reparto (IQR: 2-7 giorni). Tutti i test sono stati portati a termine a eccezione di due (entrambi

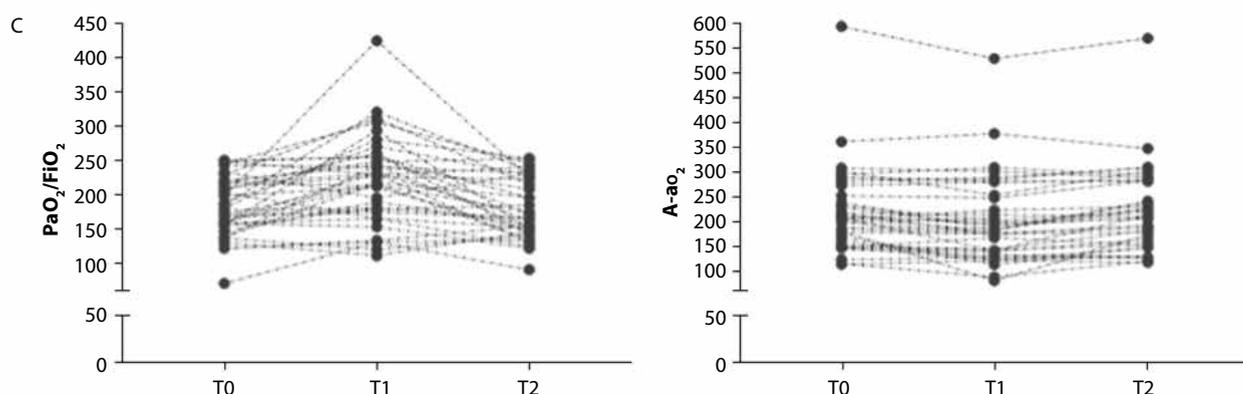


Figura 1 – A, posizione prona e B, posizione laterale durante il trattamento con casco CPAP. C, cambiamenti nel rapporto PaO_2/FiO_2 e gradiente $A-aO_2$ prima, dopo un'ora durante il test e dopo il test nella popolazione totale inclusa nello studio.

in decubito prono per riferito discomfort). I parametri vitali e i valori emogasanalitici a T0, T1, T2 sono riportati in Tabella 1 e Figura 1C per tutti i pazienti che hanno concluso il test. In termini di endpoint primario, 6 trial (15,4%) sono stati considerati efficaci con una riduzione del gradiente $A-aO_2$ maggiore o uguale del 20% a T1 rispetto ai valori basali (T0). Tre trial (7,7%) hanno evidenziato una riduzione del gradiente $A-aO_2 \geq 30\%$. Diciassette trial (46,1%) hanno riscontrato una riduzione $< 20\%$ in termini di gradiente $A-aO_2$. Quindici trial (38,5%) sono falliti: in un paziente (2,6%) la pressione arteriosa sistolica è scesa sotto ai 90 mmHg, il test è stato interrotto per discomfort in due pazienti (5,1%), in tre pazienti (7,7%) si è invece riscontrato un aumento della frequenza respiratoria e in 9 pazienti (23,1%) un aumento del gradiente $A-aO_2$. Tra i trial condotti in decubito prono, 33,3% hanno avuto successo, 41,7% hanno evidenziato una riduzione del gradiente $A-aO_2 < 20\%$, e il 25% dei trial è fallito. Tra i trial in decubito laterale 8% hanno avuto successo, 52% hanno avuto una riduzione del gradiente $A-aO_2 < 20\%$ mentre il 40% è fallito. Il miglioramento dell'ossigenazione ottenuto a T1 è ritornato ai valori basali in posizione

semiassisa (Tabella 1). Sette dei 26 pazienti (26,9%) sono stati intubati e ventilati meccanicamente, 2 pazienti (7,7%) sono deceduti.

Discussione

I risultati principali dello studio evidenziano che: (1) solo una piccola parte dei pazienti in casco CPAP sottoposti al posizionamento prono o in decubito laterale ha avuto un miglioramento degli scambi gassosi, (2) la riduzione del gradiente $A-aO_2$ è stata minore del 20% (differenza minima clinicamente rilevante), (3) la posizione prona ha avuto più successo rispetto al decubito laterale, (4) il miglioramento dell'ossigenazione non si è mantenuto con il ritorno del paziente in posizione semiseduta.

Il gradiente $A-aO_2$ è stato utilizzato come endpoint perché nella polmonite da COVID-19 può essere più utile rispetto al rapporto PaO_2/FiO_2 per valutare l'alterazione degli scambi gassosi, essendo pazienti ipocapnici. La soglia del 20% per il gradiente $A-aO_2$ è stata scelta arbitrariamente dai ricercatori dello studio dopo un'analisi della letteratura inerente la pronazione

TABELLA 1] Variazioni dei parametri vitali ed emogasanalitici prima del test, dopo un'ora durante il test e dopo il test nella popolazione totale inclusa nello studio e tra coloro che sono stati sottoposti a posizione prona o laterale

Variabile	Prima del test	Durante il test	Dopo il test	Valore p ^a	Valore p ^b
Popolazione totale					
Parametri vitali					
Pressione arteriosa sistolica, media (DS), mmHg	124,4 (18,8)	122,7 (16,8)	123,0 (13,9)	1,00	0,89
Pressione arteriosa diastolica, media (DS), mmHg	73,7 (12,4)	71,8 (11,9)	72,9 (9,5)	1,00	0,77
Frequenza cardiaca, media (DS), bpm	75,4 (12,6)	77,2 (12,2)	72,5 (15,1)	1,00	0,32
Frequenza respiratoria, media (DS), bpm	23,7 (4,7)	23,1 (4,5)	23,6 (4,7)	1,00	0,80
SpO ₂ , mediana (IQR), %	96 (95-98)	98 (97-98)	97 (95-98)	< 0,0001	< 0,0001
Emogasanalisi					
pH, medio (DS)	7,45 (0,03)	7,45 (0,02)	7,45 (0,03)	1,00	0,69
PaCO ₂ , mediana (IQR), mmHg	38 (35-40)	38 (35-39)	38 (35-40)	0,69	0,36
PaO ₂ , media (DS), mmHg	86,9 (15,1)	104,5 (25,0)	85,4 (13,4)	< 0,0001	< 0,0001
Rapporto PaO ₂ :FiO ₂ , medio (DS)	182,9 (43,0)	220,0 (64,5)	179,3 (43,9)	0,008	0,002
Gradiente A-aO ₂ , mediano (IQR)	207,1 (160,7-251,3)	184,3 (141,4-246,8)	209,5 (153,5-282,3)	0,0002	0,0002
Posizione prona (n = 12)					
Parametri vitali					
Pressione arteriosa sistolica, media (DS), mmHg	122,8 (13,3)	124,3 (14,9)	125 (12,7)	1,00	0,92
Pressione arteriosa diastolica, media (DS), mmHg	72,3 (10,1)	72,7 (11,7)	73,6 (8,8)	1,00	0,95
Frequenza cardiaca, media (DS), bpm	76,6 (14,2)	76,9 (11,7)	71,6 (13,6)	1,00	0,56
Frequenza respiratoria, media (DS), bpm	23,5 (6,3)	21,3 (5,0)	22,9 (6,0)	1,00	0,62
SpO ₂ mediana (IQR), %	95 (93,5-96,0)	98 (98-99)	96 (95-98)	< 0,0001	< 0,0001
Emogasanalisi					
pH, medio (DS)	7,46 (0,02)	7,46 (0,02)	7,45 (0,04)	1,00	0,77
PaCO ₂ , mediana (IQR), mmHg	39 (35,5-40,5)	38 (34,5-41,0)	37 (35-41)	1,00	0,74
PaO ₂ , media (DS), mmHg	83,6 (14,2)	112,3 (32,3)	85,6 (11,5)	0,008	0,004
Rapporto PaO ₂ :FiO ₂ , medio (DS)	168,7 (46,2)	227,7 (90,3)	166,9 (45,3)	0,10	0,046
Gradiente A-aO ₂ , mediano (IQR)	219,3 (183,2-279,8)	193,1 (132,3-281,2)	229,3 (173,6-292,8)	0,03	0,02
Decubito laterale (n = 25)					
Parametri vitali					
Pressione arteriosa sistolica, media (DS), mmHg	125,2 (21,2)	121,9 (17,9)	122 (14,6)	1,00	0,77
Pressione arteriosa diastolica, media (DS), mmHg	74,4 (13,5)	71,4 (12,3)	72,5 (9,9)	1,00	0,67
Frequenza cardiaca, media (DS), bpm	74,8 (12,0)	77,4 (12,7)	72,9 (16,0)	1,00	0,53
Frequenza respiratoria, media (DS), bpm	23,8 (0,9)	23,9 (4,0)	24,0 (4,1)	1,00	1,00
SpO ₂ , mediana (IQR), %	97 (96-98)	98 (96-98)	97 (96-98)	0,03	0,09
Emogasanalisi					
pH, medio (DS)	7,46 (0,03)	7,45 (0,02)	7,45 (0,02)	1,00	0,88
PaCO ₂ , mediana (IQR), mmHg	38 (34-39)	37 (35-39)	38 (35-40)	0,62	0,07
PaO ₂ , media (DS), mmHg	88,4 (15,5)	100,8 (20,4)	85,8 (14,5)	0,04	0,006
Rapporto PaO ₂ :FiO ₂ , medio (DS)	189,7 (40,6)	216,2 (49,6)	185,0 (43,0)	0,11	0,04
Gradiente A-aO ₂ , mediano (IQR)	198,8 (151,7-227,8)	182,8 (142,0-213,8)	199 (153,3-260,6)	0,003	0,007

IQR = range interquartile; SpO₂ = saturazione ossiemoglobinica.

^aPrima del test vs dopo un'ora durante il test.

^bTra i tre gruppi.

che ha identificato come valore significativo quello del 20%.¹¹ Alcuni test (25% in posizione prona e 40% in decubito laterale) sono falliti per un aumento della frequenza respiratoria e del gradiente A-aO₂. L'alto tasso di fallimento può essere correlato alla complessa fisiopatologia dei pazienti affetti da COVID-19 in cui il danno alveolare diffuso (come nella "classica" ARDS) e quello endoteliale portano a coagulopatia intravascolare polmonare con microtrombi disseminati. Infine, i medici dovrebbero prendere in considerazione la presenza di figure specializzate, quali fisioterapisti respiratori e/o infermieri, al fine di monitorare a stretto raggio questi pazienti durante la procedura oltre a effettuare le manovre in sicurezza.

Lo studio ha numerosi limiti. Innanzitutto, è stato disegnato come uno studio puramente fisiologico, senza un'eventuale valutazione dell'impatto della posizione prona o in decubito laterale su outcome clinici o dei fattori confondenti, come l'impostazione di alcuni parametri (per esempio, FiO₂ e PEEP) e la durata del trattamento con CPAP prima dell'esecuzione del test. Sono necessari futuri studi randomizzati controllati per valutare l'efficacia della posizione prona/decubito laterale su outcome clinici, quali l'intubazione e la mortalità. Inoltre, è stata valutata la risposta e la tolleranza solo dopo un'ora dall'inizio del test. Diversi studi in pazienti con ARDS dimostrano una risposta positiva dopo numerose ore in posizione prona e la necessità di informazioni a lungo termine inerenti tolleranza e compliance che possono impattare su outcome clinici. Questa è la prima esperienza di posizionamento in decubito laterale/prono in pazienti svegli con IRA da COVID-19, in respiro spontaneo e in trattamento con casco CPAP. I nostri risultati potrebbero essere utili per disegnare futuri studi multicentrici randomizzati controllati sul posizionamento prono/decubito laterale in pazienti con COVID-19 non intubati.

Mariangela Retucci, PT
Stefano Aliberti, MD
Clara Ceruti, MSC
Martina Santambrogio, PT
Serena Tamaro, PT
Filippo Cuccarini, PT
Claudia Carai, PT
Giacomo Grasselli, MD
Anna Maria Oneta, RN
Milano, Italia
Laura Saderi, BSc
Giovanni Sotgiu, MD, PhD
Sassari, Italia
Emilia Privitera, MSC
Francesco Blasi, MD, PhD
Milano, Italia

AFFILIAZIONI: Dalla U.O.C. di Pneumologia e Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica (Drs Aliberti e Blasi; Mr Cuccarini e Mss Retucci, Ceruti, Santambrogio, Tamaro, Carai, Oneta, Privitera), dal Dipartimento Professioni Sanitarie (Mss Ceruti, Oneta e Privitera) e dal Dipartimento di Anestesia-rianimazione ed Emergenza Urgenza (Dr Grasselli), Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; dal Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti (Drs Aliberti, Grasselli e Blasi; Mr Cuccarini e Mss Retucci, Santambrogio, Tamaro, Carai), Università degli Studi di Milano e dal Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Sperimentali (Ms Saderi e Dr Sotgiu), Università degli Studi di Sassari.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Nessuna dichiarazione.

CORRISPONDENZA: Stefano Aliberti, MD, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, U.O.C. di Pneumologia e Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, via Francesco Sforza 35, 20122, Milano, Italia; e-mail: stefano.aliberti@unimi.it

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

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.006>.

CHEST 2020; 158(6):2431-2435

Ringraziamenti

Altri contributi: Gli autori ringraziano per il supporto tutti gli pneumologi, infermieri e fisioterapisti respiratori della Sub-Intensiva COVID-19 del Policlinico di Milano, Italia.

Bibliografia

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Chest*. 2010;138(1):114-120.
- Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):942-949.
- Gattinoni L, Busana M, Giosa L, Macri MM, Quintel M. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(1):94-100.
- Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30(6):1390-1394.
- Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28.
- Hewitt N, Bucknall T, Faraone NM. Lateral positioning for critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD007205.
- Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-378.
- Scala R, Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, Ambrosino N; Scientific Group on Respiratory Intensive Care of the Italian Association of Hospital Pneumologists. Increased number and expertise of Italian respiratory high-dependency care units: the second national survey. *Respir Care*. 2011;56(8):1100-1107.
- Yeaw EM. How position affects oxygenation. Good lung down? *Am J Nurs*. 1992;92(3):26-29.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.

Come affrontare la riduzione dei test di funzionalità polmonare in laboratorio durante una pandemia

Andrew Kouri, MD; Samir Gupta, MD; Azadeh Yadollahi, PhD; Clodagh M. Ryan, MD, MB BCh; Andrea S. Gershon, MD; Teresa To, PhD; Susan M. Tarlo, MBBS; Roger S. Goldstein, MD; Kenneth R. Chapman, MD, FCCP; Chung-Wai Chow, MD, PhD

Per ridurre la diffusione della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2, molti laboratori di test di funzionalità polmonare (PFT) sono stati chiusi o hanno ridotto significativamente la loro capacità di esecuzione di test. Poiché queste strategie di riduzione potrebbero essere necessarie per i prossimi 6-18 mesi per prevenire picchi ricorrenti nella prevalenza della malattia, un minor numero di misurazioni oggettive della funzione polmonare modificherà la diagnosi e la cura dei pazienti con malattie respiratorie croniche. Il PFT, che include la spirometria, il volume polmonare e la misurazione della capacità di diffusione, è essenziale per la diagnosi e la gestione dei pazienti con asma, BPCO e altre condizioni polmonari croniche. È necessario ora cercare alternative sia tradizionali che innovative ai test convenzionali. Questi possono includere dispositivi per il picco di flusso espiratorio, spirometri elettronici portatili, misurazioni portatili dell'ossido nitrico espirato, dispositivi di oscillometria a onde radio e nuovi strumenti sanitari digitali come spirometri a microfono per smartphone e tecnologie sanitarie mobili integrate a sistemi di apprendimento automatico. L'adozione di alcuni nuovi approcci potrebbe, non solo sostituire, ma migliorare le strategie di gestione esistenti e modificare i comuni paradigmi diagnostici. Con queste nuove opzioni dovranno essere affrontate barriere tecniche, di privacy, etiche, finanziarie e medico-legali. Tuttavia, la pandemia di COVID-19 rappresenta anche un'opportunità unica per aumentare i test convenzionali che includano approcci innovativi ed emergenti per misurare la funzione polmonare a distanza nei pazienti con malattie respiratorie. I vantaggi di un tale approccio hanno il potenziale per migliorare l'assistenza respiratoria e potenziare l'autogestione del paziente ben oltre l'attuale pandemia globale.

CHEST Edizione Italiana 2020; 4:23-31

PAROLE CHIAVE: asma; BPCO; COVID-19 pandemica; test di funzionalità respiratoria; review; SARS-CoV-2

PER L'EDITORIALE A COMMENTO SI VEDA PAGINA 2

ABBREVIAZIONI: COVID-19 = malattia da coronavirus 19; FENO = frazione di ossido nitrico esalato; mHealth = salute mobile; PEF = picco di flusso espiratorio; PFT = test di funzionalità respiratoria; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2

AFFILIAZIONI: Dalla Division of Respiriology (Drs Kouri e Gupta), Department of Medicine, St. Michael's Hospital, Unity Health Toronto, Toronto, ON; Department of Medicine (Drs Gupta, Ryan, Gershon, Tarlo, Goldstein, Chapman, e Chow) e Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering (Dr Yadollahi), University of Toronto, Toronto, ON; KITE-Toronto Rehabilitation Institute (Dr Yadollahi), University Health Network, Toronto, ON; Division of Respiriology (Drs Ryan e Chow), Department of Medicine, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, ON; Division of Respiriology (Dr Gershon), Department of Medicine, Sunnybrook

Health Sciences Center, Toronto, ON; Child Health Evaluative Sciences (Dr To), Hospital for Sick Children, Toronto, ON; Dalla Lana Graduate School of Public Health (Dr To), University of Toronto, Toronto, ON; Division of Respiriology (Drs Tarlo e Chapman), Department of Medicine, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, ON e Division of Respiratory Medicine (Dr Goldstein), West Part Healthcare Centre, Toronto, ON, Canada.

CORRISPONDENZA: Andrew Kouri, MD, St. Michael's Hospital, Respiriology 6th Fl Bond Wing, 30 Bond St, Toronto, ON, Canada, M5B 1W8; e-mail: andrew.kouri@mail.utoronto.ca

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

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.065>

CHEST 2020; 158(6):2502-2510

Al 23 giugno 2020, ci sono > 9,1 milioni di casi confermati di malattia da coronavirus 19 (COVID-19) a livello globale e molti Paesi hanno implementato strategie di sanità pubblica ampie e straordinarie nella speranza di appiattire la curva.¹ Una conseguenza importante di queste strategie è stata la diffusa sospensione dei servizi sanitari non urgenti, come le visite ambulatoriali non urgenti e i test diagnostici di routine. Ciò ha portato alla chiusura totale o parziale della maggior parte dei laboratori di test di funzionalità polmonare (PFT), in linea con le indicazioni fornite dall'American Thoracic Society. Questa indicazione si basa principalmente sulla preoccupazione che i test eseguiti in questi laboratori, che includono la spirometria, il volume polmonare e la misurazione della capacità di diffusione, presentino un rischio maggiore di trasmissione del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave rispetto ad altri test diagnostici, dato il potenziale di formazione di aerosol e tosse durante i test su pazienti con malattie polmonari.² Sebbene queste e altre misure sociali abbiano avuto un certo successo nel rallentare la diffusione di SARS-CoV-2, i modelli a livello sia locale che nazionale hanno suggerito che le attuali politiche dovranno probabilmente essere mantenute fino a 18 mesi per prevenire recidive di mortalità.^{3,4} Per i laboratori PFT, ciò implica una chiusura continua rispetto a una riapertura limitata con rigorosi test virali preliminari, uso di dispositivi di protezione individuale e protocolli di pulizia—entrambi gli scenari portano a una significativa riduzione della capacità di test rispetto alla normalità. Sebbene la diagnosi provvisoria e la gestione delle malattie respiratorie croniche con accesso limitato a misure dirette della funzione polmonare possano essere fattibili a breve termine, riduzioni prolungate dei test porteranno quasi certamente a cure non ottimali per molti. Inoltre, l'incapacità di diagnosticare obiettivamente nuove condizioni, per esempio l'asma professionale, può peggiorare gli esiti a lungo termine.⁵ Pertanto, è importante affrontare questo problema il prima possibile. Con la diminuzione delle consultazioni in presenza, le tecnologie virtuali e digitali possono svolgere un ruolo importante in futuro,⁶ ma è fondamentale considerare le implicazioni tecniche, amministrative, etiche e finanziarie che sorgeranno quando le nuove tecnologie sostituiranno, completeranno o implementeranno il PFT convenzionale.

Ruolo della misurazione della funzione polmonare nella cura delle malattie respiratorie croniche

Il PFT è essenziale per la cura dei disturbi respiratori. È usato per diagnosticare malattie polmonari, monito-

rare il decorso della malattia e l'effetto degli interventi terapeutici, determinare il rischio perioperatorio e valutare la prognosi.⁷ Un accesso ridotto al PFT nei futuri 6-18 mesi interesserebbe quasi mezzo miliardo di bambini e adulti in tutto il mondo che convivono con asma e BPCO, le due condizioni respiratorie croniche più comuni e coloro che saranno sotto e sovradagnosticati durante quel periodo di tempo a causa della riduzione dei test.⁸ Sia nei bambini che negli adulti con asma, i sintomi respiratori sono scarsamente correlati con le misurazioni della funzione polmonare e non possono essere utilizzati per dedurre la funzione polmonare sottostante e la fisiopatologia.^{9,10} È stato anche dimostrato che i risultati del PFT modificano i piani di trattamento dei medici in ben il 48% dei pazienti con asma,¹¹ e sono un forte predittore indipendente di rischio di riacutizzazione.⁹ Con la BPCO, il PFT è fondamentale per la diagnosi, per valutare l'impatto degli interventi farmacologici e non farmacologici e per la prognosi, poiché il deterioramento della funzione è associato a un aumento delle riacutizzazioni, ospedalizzazione e rischio di morte.¹² Il PFT è ugualmente vitale nella prevenzione di diagnosi errate di asma e BPCO, che possono comportare l'uso non necessario, potenzialmente dannoso e costoso di farmaci respiratori in pazienti che non ne trarranno beneficio.¹³⁻¹⁵ Ben un terzo dei pazienti sottoposti a terapia antiasmatica in Canada risulta non avere la malattia quando vengono utilizzate misure diagnostiche oggettive della funzione polmonare.¹³ La sovradignosi e la diagnosi errata di BPCO possono essere anche peggiori, con stime di sovradignosi nelle cure primarie che vanno dal 31 al 60%.¹⁴ È stato anche dimostrato che la misurazione oggettiva della funzione polmonare riduce il problema dei bias legati al sesso nella BPCO.¹⁶

Oltre all'asma e alla BPCO, molte altre condizioni respiratorie croniche si basano su misurazioni oggettive della funzione polmonare come guida per la diagnosi, la gestione e la prognosi. La cura basata sulle linee guida dei pazienti con fibrosi cistica, malattia polmonare interstiziale e ipertensione polmonare, per esempio, dipende dall'accesso regolare ai risultati del PFT.¹⁷⁻²⁰ L'accesso a dati affidabili sulla funzione polmonare è particolarmente critico per i pazienti sottoposti a trapianto di polmone quando il monitoraggio settimanale con spirometria è il criterio di cura standard durante i primi 3 mesi dopo il trapianto allorché il rischio di rigetto acuto del trapianto è più alto.²¹ Sebbene alcuni subspecialisti respiratori abbiano già fornito indicazioni su come adeguare l'assistenza durante il rinvio del PFT non essenziale,²² non è ancora chiaro per quanto tempo

questo nuovo paradigma di cura sarà efficace nell'evitare esiti negativi sulla salute, soprattutto perché un numero crescente di pazienti ha posticipato i test.

Potenziali alternative al PFT di laboratorio

Per prevenire danni eccessivi sia ai pazienti che ai tecnici nelle comunità con un'alta prevalenza di COVID-19, molte strutture sanitarie hanno limitato il PFT di laboratorio ai casi essenziali nei quali i risultati avrebbero influenzato decisioni terapeutiche immediate.² Tuttavia, ciò ha l'effetto secondario di limitare ulteriormente le informazioni a disposizione dei medici che devono già gestire i pazienti senza esami fisici perché molti sono ora passati quasi esclusivamente all'assistenza virtuale per le visite ambulatoriali.²³ Senza queste informazioni, le decisioni di gestione vengono prese sulla base della sola storia. Questo può essere adeguato per il follow-up di routine di alcuni pazienti con malattia respiratoria stabile, ma è difficile per i nuovi pazienti e per i pazienti di follow-up il cui stato clinico è cambiato. Sebbene i laboratori PFT possano aprire gradualmente quando i numeri di COVID-19 si stabilizzano e iniziano a diminuire, i requisiti per il controllo delle infezioni probabilmente ridurranno ancora la capacità di test per molto tempo. Preoccupazioni simili sul controllo delle infezioni e sulla capacità di test influenzeranno negativamente anche le alternative tradizionali ai test in laboratorio come la spirometria perché le attuali raccomandazioni internazionali non fanno distinzione tra le strutture sanitarie quando si valutano i rischi delle procedure che generano aerosol e persino l'uso di filtri spirometrici non elimina la necessità di misure avanzate di controllo delle infezioni.^{2,24,25} Si possono cercare alternative al PFT in laboratorio e in ambulatorio negli approcci esistenti e nelle tecnologie innovative.

Misurazione del picco di flusso espiratorio

La misurazione domiciliare del picco di flusso espiratorio (PEF), utilizzando un dispositivo portatile economico, è già un'opzione raccomandata dalle linee guida per facilitare l'autogestione del paziente nell'asma e nella diagnosi di asma professionale, ma il suo ruolo è meno ben definito nella BPCO.^{9,12,26} Molti studi hanno indagato la possibilità che il PEF possa essere utilizzato come surrogato del PFT nella diagnosi e nella gestione dei pazienti con asma e BPCO, ma i risultati sono stati contrastanti. Alcune ricerche hanno dimostrato che il PEF, in combinazione con altri strumenti come i questionari convalidati per i pazienti, può essere utilizzato per aiutare a diagnosticare la BPCO quando la spirometria non è facilmente disponibile²⁷⁻³⁰ e può essere utile nella

prognosi della BPCO indipendentemente dalla spirometria.³¹ Tuttavia, altri lavori in entrambe le malattie hanno dimostrato che l'accordo tra PEF (una misura puramente dipendente dallo sforzo) e spirometria può essere molto variabile e può portare a decisioni cliniche inadeguate se utilizzate esclusivamente, in particolare nei bambini e nei casi con ostruzione delle vie aeree molto lieve o grave.³²⁻³⁵ Inoltre, studi su bambini con asma hanno dimostrato che il picco di flusso autoregistrato è spesso impreciso e i livelli di aderenza bassi, e preoccupazioni simili possono estendersi agli adulti.³⁶ Pertanto, il PEF, sebbene possa continuare a essere utilizzato da pazienti con asma che già hanno familiarità con la sua misurazione e monitoraggio, è improbabile che sia sufficiente come sostituto a lungo termine del PFT nelle malattie respiratorie croniche. Dato il potenziale di generazione di aerosol durante la manovra di espirazione forzata richiesta per la misurazione del PEF, i pazienti che utilizzano questa tecnica per monitorare il loro stato respiratorio a casa dovrebbero anche essere informati sulle misure per evitare di infettare altri membri della loro famiglia mentre usano il loro flussometro.

Spirometri elettronici portatili

Un'alternativa più sofisticata alla misurazione del PEF è l'uso di spirometri portatili. Essendo una misurazione domiciliare, riduce al minimo il rischio di esposizione a manovre di espirazione forzata e tosse in laboratorio o in ambulatorio. Molti di questi dispositivi sono ora disponibili in commercio e, oltre a fornire misure oggettive più accurate della funzione polmonare rispetto al PEF, la maggior parte è ora progettata anche per associare e scaricare i risultati su dispositivi mobili o computer, facilitando la trasmissione e il monitoraggio da parte del personale sanitario.³⁷ Gli spirometri elettronici portatili sono stati studiati e risultati comparabili con la spirometria di laboratorio convenzionale in diverse patologie respiratorie croniche, come asma e BPCO, fibrosi cistica, fibrosi polmonare idiopatica e monitoraggio post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche e polmonare.³⁷⁻⁴³ In effetti, la capacità dei pazienti di monitorare la spirometria settimanalmente, più frequentemente di quanto sia possibile utilizzando misurazioni di laboratorio, offre vantaggi in alcuni contesti in cui è importante la diagnosi precoce: il monitoraggio della fibrosi polmonare e la sorveglianza del trapianto di polmone sono due esempi consolidati.^{39,40}

Le limitazioni di questi dispositivi includono il costo, che può variare da 99 a > 1.000 dollari, la mancanza di feedback sulla qualità delle manovre respiratorie in molti dispositivi, la segnalazione variabile dei livelli di precisione (sebbene alcuni dispositivi affermino di

soddisfare gli standard dell'American Thoracic Society per la spirometria e includano equazioni di riferimento della Lung Function Initiative) e la necessità di convalidare i risultati rispetto agli standard di riferimento quando li si avvia per i nuovi pazienti.³⁷ Inoltre, la maggior parte di questi dispositivi è solo in grado di fornire letture spirometriche e non può aiutare nella misurazione del volume polmonare o della capacità di diffusione. Date queste limitazioni, i medici che prendono in considerazione gli spirometri elettronici portatili, devono selezionare i dispositivi più appropriati disponibili in loco, bilanciando idealmente prezzo, accuratezza e caratteristiche che supportano un utilizzo corretto e sicuro. Con la corretta soluzione dispositivo-paziente, gli spirometri portatili possono rappresentare una valida alternativa domiciliare al PFT per il monitoraggio di pazienti con patologie polmonari croniche note, aumentando l'assistenza virtuale con importanti dati fisiologici. Il loro utilizzo potrebbe anche soddisfare la domanda di test sui laboratori PFT e sugli ambulatori, consentendo loro di concentrare la loro capacità limitata su nuove diagnosi e test più urgenti. Come per l'uso del flussimetro, i pazienti che utilizzano spirometri portatili a casa dovrebbero essere consigliati sulle misure per evitare di infettare potenzialmente altri membri della loro famiglia.

Ossido nitrico esalato

La frazione di ossido nitrico esalato (FENO) è stata ampiamente studiata nell'asma, ma anche in altre malattie respiratorie, come biomarcatore non invasivo in grado di integrare o potenzialmente sostituire la spirometria convenzionale nelle decisioni diagnostiche e gestionali.⁴⁴⁻⁴⁷ A differenza della spirometria, la misurazione del FENO non richiede manovre espiratorie forzate e non è solita scatenare la tosse.⁴⁸ Il FENO può essere particolarmente utile nell'identificare l'asma caratterizzato da infiammazione delle vie aeree di tipo 2⁴⁹ e può aiutare a guidare le decisioni di inizio del trattamento in questi pazienti.^{44,50} Le linee guida attualmente non raccomandano l'utilizzo del solo FENO nella diagnosi o nel monitoraggio dell'asma nei diversi fenotipi.⁹ Tuttavia, un maggiore uso della tecnologia potrebbe determinare la revisione di questi paradigmi. Attualmente, le misurazioni di laboratorio vengono utilizzate per diagnosticare l'asma dimostrando l'evidenza di un'ostruzione variabile del flusso aereo. Tale approccio è denso di difficoltà perché i pazienti con asma lieve raramente dimostrano una risposta al broncodilatatore in occasione di visite di laboratorio programmate casualmente. In effetti, in una recente revisione, le caratteristiche operative della misurazione

dell'ossido nitrico esalato per la diagnosi dell'asma erano chiaramente superiori a quelle della spirometria con il test del broncodilatatore.⁵¹ Inoltre, gli studi di challenge tradizionali non sono solo difficoltosi da eseguire, ma producono anche risposte variabili in diverse sottopopolazioni di pazienti con asma e a seconda dello stimolo utilizzato.⁵² Probabilmente, il riconoscimento e la gestione dell'infiammazione delle vie aeree è una decisione terapeutica più importante nell'asma rispetto alla decisione di utilizzare l'albuterolo per i sintomi e l'ossido nitrico espirato è stato suggerito come predittore della risposta ai corticosteroidi inalatori nei pazienti con asma o sintomi simili all'asma.⁵⁰

Gli Istituti che hanno familiarità con il test FENO possono quindi prendere in considerazione l'utilizzo di questa tecnologia come metodo potenzialmente più sicuro (vale a dire, con meno probabilità di generare aerosol) in ambienti ospedalieri e ambulatoriali per la diagnosi e il monitoraggio di pazienti con asma caratterizzato da infiammazione delle vie aeree di tipo 2. Sono disponibili anche dispositivi portatili in grado di misurare il FENO che potrebbero essere un'utile opzione di monitoraggio remoto nei pazienti con asma eosinofilo in futuro; tuttavia, saranno necessarie strategie per garantire tecniche e standard di qualità appropriati. A ogni modo, l'alto costo dei dispositivi portatili, la necessità di addestramento del paziente e la mancanza di convalida per FENO in diversi fenotipi di asma e in altre malattie respiratorie croniche rendono improbabile che esso fornisca un sostituto adeguato a lungo termine dei PFT.⁵³

Oscillometria a onde sonore

L'oscillometria sta emergendo come una forma alternativa di PFT che offre alcuni vantaggi rispetto al PFT convenzionale.⁵⁴ È stato dimostrato che è più sensibile della spirometria nella diagnosi precoce della BPCO^{55,56} e correla meglio con i sintomi respiratori e il controllo dell'asma,^{57,58} nonché nell'identificare episodi spirometricamente silenti di rigetto acuto dopo trapianto di polmone accertato da biopsia.⁵⁹ Tuttavia, vi è una carenza di valori di riferimento normali per l'oscillometria a causa della sua relativa recente introduzione rispetto al PFT convenzionale; tuttavia, si prevede che ciò migliorerà con le recenti pubblicazioni di linee guida tecniche e interpretative.^{60,61} Poiché l'oscillometria viene condotta in condizioni di respirazione normale e non richiede sforzi espiratori forzati, può anche avere vantaggi nel controllo delle infezioni rispetto alla spirometria, essendo meno probabile che generi aerosol e riduca al minimo la potenziale trasmissione di SARS-CoV-2. Inoltre, l'oscillometria può essere facilmente condotta

nei giovanissimi, negli anziani e in quelli con disabilità fisica o cognitiva. L'oscillometria può anche essere un utile punto finale negli studi sulla metacolina o in altri studi di provocazione, ovviando alla necessità di manovre forzate (sebbene la tosse indotta da provocazione rimanga un potenziale pericolo). Infine, il monitoraggio remoto con oscillometria portatile rende disponibili registrazioni più attendibili rispetto alla spirometria portatile perché il coaching, un componente cruciale per il controllo di qualità in spirometria, non è necessario per l'oscillometria.⁶³ Una barriera all'uso più ampio dell'oscillometria è l'alto costo dei limitati dispositivi portatili disponibili [per esempio, il dispositivo Tremoflo (Thorasys)]; tuttavia, parte di questo può essere recuperato con l'aumento del numero dei test consentito dall'oscillometria e con la formazione del personale considerevolmente più semplice rispetto alla spirometria tradizionale.^{60,64-66}

Nuove alternative digitali per la salute

Un crescente interesse della letteratura scientifica sta esplorando il potenziale per trasformare i dispositivi mobili e gli smartphone esistenti in spirometri elettronici portatili utilizzando i loro microfoni incorporati, integrati con tecniche di apprendimento automatico.^{67,68} Studi pilota su questi spirometri per smartphone in soggetti sani e pazienti con asma e BPCO hanno dimostrato livelli ragionevoli di concordanza tra i valori risultanti e la spirometria tradizionale, in particolare con il rapporto FEV_1/FVC .⁶⁹⁻⁷³ Sebbene non sia stata effettuata una rigorosa valutazione clinica e validazione di questi approcci innovativi in confronto al PFT di laboratorio e non possono essere considerati un'attuale alternativa durante la crisi COVID-19, il loro basso costo e la capacità di un'ampia diffusione e integrazione digitale offrono notevoli promesse.

La tecnologia di automonitoraggio della salute mobile (mHealth) è un'altra opzione di salute digitale che non sostituisce direttamente il PFT formale, ma può contribuire a migliorare i risultati di gestione se implementata durante la pandemia di COVID-19. Nella cura dell'asma, è stato dimostrato che le applicazioni mHealth, che supportano l'autogestione del paziente attraverso l'istruzione, i promemoria sui farmaci, il monitoraggio dei sintomi e la fornitura di piani d'azione, migliorano il controllo dell'asma, l'aderenza ai farmaci e ai piani d'azione, nonché la qualità della vita.^{74,75} La BPCO è stata associata a un ridotto rischio di ospedalizzazione.⁷⁶ È importante sottolineare che molte tecnologie di automonitoraggio mHealth sono in grado di facilitare la trasmissione di dati clinici agli operatori sanitari, il che potrebbe migliorare il monitoraggio e la gestione

virtuale e remota dei pazienti attualmente in corso.⁷⁷ Questi tipi di soluzioni mHealth possono essere sfruttate in pazienti con diagnosi respiratorie consolidate e con professionisti sanitari esperti di mHealth, ma sono probabilmente meno utili nelle nuove valutazioni dei pazienti o nei casi di incertezza diagnostica. Inoltre, è importante notare che la mHealth nell'asma e nella BPCO è un campo di ricerca emergente e mancano ancora studi a lungo termine sull'efficacia clinica.^{74,75}

Un altro approccio innovativo, per migliorare il monitoraggio remoto e virtuale, è l'uso di algoritmi di apprendimento automatico con dati di telemonitoraggio. Nella BPCO, per esempio, le tecniche di apprendimento automatico sono state combinate con dati di telemonitoraggio sociodemografico, clinico e fisiologico per prevedere le esacerbazioni acute della BPCO con elevata sensibilità e specificità.⁷⁸⁻⁸⁰ Man mano che queste tecnologie maturano, possono diventare particolarmente utili nei centri con telemonitoraggio consolidato con programmi per aiutare i medici a identificare quali pazienti sono a maggior rischio di peggioramento clinico, in caso di risorse PFT limitate. Tuttavia, come per tutte le applicazioni dell'apprendimento automatico con dati sanitari, l'interpretazione dell'applicabilità clinica, della generalizzabilità e del potenziale di distorsione algoritmica deve essere affrontata attentamente.⁸¹

Un'opportunità per migliorare il tradizionale uso di PFT

La nostra attuale preoccupazione è quella di mantenere i consueti standard di gestione dei pazienti con malattie respiratorie croniche fino a quando i laboratori di funzionalità polmonare convenzionali non saranno in grado di riaprire. Tuttavia, man mano che la nuova tecnologia viene sviluppata e convalidata, potremmo riscontrare miglioramenti nelle nostre strategie di gestione. La comodità è un ovvio vantaggio delle opzioni di funzionalità polmonare misurate dal paziente a distanza. Ai pazienti, in particolare quelli che vivono in aree poco servite, può essere risparmiata la necessità di frequenti visite ambulatoriali e studi di laboratorio se possono essere generate misurazioni ugualmente utili a casa. La funzione polmonare più frequentemente monitorata a casa o sul posto di lavoro offre anche evidenti vantaggi nella gestione dell'asma difficile, per esempio. I benefici della spirometria domiciliare settimanale per il monitoraggio di pazienti con malattia polmonare interstiziale, pazienti post-trapianto e con fibrosi cistica, sono già stati dimostrati e sembra probabile che sostituiranno almeno alcune delle visite cliniche trimestrali ora utilizzate.^{37,39,40,42} Inoltre, molte

TABELLA 1] Sommario delle evidenze su alternative a PFT in corso di pandemia

Alternative al PFT convenzionale	Usi potenziali	Limiti
Misurazione del picco di flusso espiratorio	<p>Uso nell'asma⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi della variabilità del flusso d'aria espiratorio (variazione diurna, risposta alla terapia, variazione tra le visite) • Diagnosi di asma professionale e asma lavoro-esacerbato • Automonitoraggio a breve e lungo termine (per esempio, uso nei piani d'azione per l'asma) <p>Uso nella BPCO²⁸⁻³³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi in combinazione con questionari sui pazienti • Prognosi 	Risultati meno affidabili nei bambini e nei pazienti con ostruzione delle vie aeree molto lieve o grave; vi possono anche essere problemi di aderenza, in particolare nei bambini ma anche negli adulti
Spirometri elettronici portatili	<p>Follow-up a distanza in pazienti con diagnosi di³⁷⁻⁴³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asma • BPCO • Fibrosi cistica • Fibrosi polmonare idiopatica • Trapianto di cellule staminali polmonari ed ematopoietiche 	Costo, mancanza di feedback sulla tecnica, accuratezza variabile, non adatto a nuove diagnosi di condizioni respiratorie: la giusta corrispondenza dispositivo-paziente è cruciale
Misurazione di FENO (portatile o in ambulatorio)	<p>Uso nell'asma^{9,44,50}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Può essere utilizzato per supportare la diagnosi e la decisione di iniziare i corticosteroidi per via inalatoria in pazienti con sospetto asma • Può aiutare a distinguere tra asma e BPCO nei non fumatori 	Costo dei dispositivi portatili, mancanza di convalida in tutti i fenotipi di asma e altre malattie respiratorie croniche
Oscillometria delle vie aeree (portatile o in laboratorio)	<p>Uso nell'asma^{57,62,63}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la reattività a CSI • Autocontrollo remoto • Valutare la risposta alla provocazione del broncodilatatore <p>Uso nella BPCO^{55,56}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificare i pazienti con infiammazione delle piccole vie aeree • Diagnosi precoce nei pazienti con sintomi di malattie respiratorie <p>Uso nel trapianto di polmone⁵⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rilevamento precoce non invasivo di rigetto acuto cellulare dopo trapianto di polmone 	Mancano i normali valori di riferimento, sono necessarie ulteriori prove sui risultati per convalidare l'uso a lungo termine nelle malattie respiratorie croniche
Spirometri smartphone	<p>Uso nell'asma e nella BPCO⁶⁹⁻⁷³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studi pilota su pazienti con BPCO e asma hanno dimostrato un errore medio basso tra i risultati della spirometria smartphone e di quella convenzionale 	Mancano studi di convalida più ampi, l'accuratezza dei risultati è incerta
Interventi di autogestione mHealth	<p>Uso nell'asma^{74,75}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Associato al miglioramento del controllo e qualità della vita <p>Uso nella BPCO^{76,77}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Associato a un ridotto rischio di ospedalizzazione 	Utilità limitata nella nuova diagnosi, richiede un'elevata alfabetizzazione sanitaria digitale
Telemonitoraggio con tecnologie di autoapprendimento	<p>Uso nella BPCO⁷⁸⁻⁸⁰:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Può aiutare a prevedere le riacutizzazioni precoci della BPCO 	Richiede un programma di telemonitoraggio esistente, deve essere convalidato localmente

FENO = frazione di ossido nitrico esalato; CSI = corticosteroide per via inalatoria; mHealth = salute mobile; PFT = test di funzionalità polmonare.

delle opzioni non remote esaminate come il FENO in laboratorio e l'oscillometria a onde sonore offrono attualmente un'alternativa a basso rischio al PFT a breve termine perché hanno meno probabilità di

generare aerosol, ma possono anche rivelarsi alternative praticabili a lungo termine poiché più ricerche sono dedicate alla loro convalida in tutte le condizioni respiratorie. Una domanda importante che rimane con l'uso

proposto di tecnologie PFT alternative e/o portatili è quali criteri giustificerebbero la conferma con i test in laboratorio. Sebbene alcune opzioni come FENO abbiano stabilito limiti, le linee guida di interpretazione per altre opzioni come l'oscillometria a onde sonore sono state pubblicate solo di recente e devono ancora essere incorporate negli algoritmi di interpretazione basati su computer.^{60,61} I medici dovranno essere consapevoli delle evidenze emergenti quando utilizzano qualsiasi alternativa al PFT e incorporare altre fonti di informazioni cliniche nel loro processo decisionale. Tuttavia, eventuali segnali di deterioramento dalle opzioni suggerite potrebbero ugualmente rivelarsi utili nella valutazione delle limitate risorse PFT in laboratorio. Si veda la Tabella 1 per un riepilogo delle alternative esaminate e dei loro limiti.

Sfide nel cambiamento del paradigma del PFT

Sebbene la pandemia di COVID-19 rappresenti un'opportunità per studiare ed esplorare le potenziali alternative al PFT convenzionale nella gestione della cura dei pazienti con malattie respiratorie croniche, queste alternative non sono prive di sfide uniche. Integrare molte delle alternative remote proposte nei flussi di lavoro di assistenza esistenti e nelle cartelle cliniche elettroniche che stanno già lottando per far fronte al massiccio passaggio all'assistenza virtuale, sarebbe difficile. Le questioni relative alla privacy e all'equità dovrebbero essere affrontate con attenzione, in particolare quando si tratta di interventi che interagiscono con i dispositivi digitali personali dei pazienti e quando si considerano i costi delle varie alternative. Potrebbe essere necessario un supporto tecnico sia per i pazienti che per gli operatori sanitari con nuove tecnologie e dispositivi. I sistemi di remunerazione dovrebbero essere adeguati per riconoscere le componenti tecniche e professionali coinvolte nell'introduzione di tecnologie nuove e avanzate e per compensare potenziali perdite di entrate ospedaliere associate alla diminuzione dei test di laboratorio. Ciò si sta già verificando in certa misura perché l'amministrazione statunitense ha attuato diverse modifiche normative per supportare una maggiore remunerazione per il monitoraggio remoto dei pazienti e i servizi di telemedicina.⁸² Infine, l'uso di nuove soluzioni tecnologiche può preannunciare nuove implicazioni medico-legali impreviste che richiederanno considerazione.⁶⁷

Conclusioni

Di fronte alle gravi limitazioni della disponibilità di PFT convenzionali di laboratorio e ambulatoriali che

potrebbero persistere per almeno i prossimi 6-18 mesi, i medici respiratori, i ricercatori e gli amministratori devono iniziare a considerare come le alternative al PFT convenzionale potrebbero essere integrate nella cura dei pazienti con malattie respiratorie croniche per fornire la migliore qualità di cura possibile. Sebbene nessuna alternativa individuale attuale sia sufficiente per sostituire i test convenzionali in tutti i pazienti, molte delle opzioni esaminate possono fornire informazioni fisiologiche accettabili e utilizzabili per migliorare la gestione clinica. Gli esempi includono l'uso della spirometria elettronica portatile e delle tecnologie di automonitoraggio mHealth in pazienti con asma e BPCO e l'oscillometria portatile per il monitoraggio dei pazienti dopo il trapianto di polmone. La pandemia di COVID-19 offre un'opportunità unica per la comunità respiratoria di implementare alternative esistenti al PFT e di impegnarsi nella rigorosa valutazione clinica di nuove soluzioni e di sistemi digitali che possono migliorare la gestione delle persone con malattie respiratorie, pur essendo consapevoli dell'importanza di privacy e autonomia dei pazienti.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: A. K. è il garante di questo lavoro. Una bozza iniziale di questo documento è stata preparata da A. K. e tutti gli autori hanno contribuito alla redazione e alla stesura finale del lavoro.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno segnalato a *CHEST* quanto segue: C. M. R. riporta compensi personali da BresoTec, al di fuori del lavoro presentato. K. R. C. riporta sovvenzioni e compensi personali da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Grifols, Sanofi, Genentech, Kamada, Roche, Novartis e Merck; sovvenzioni da Baxter, GlaxoSmithKline e Amgen; e compensi personali dal CIHR-GSK Research Chair in Respiratory Health Care Delivery, UHN, al di fuori del lavoro presentato. Nessuna dichiarazione (A. K., S. G., A. Y., A. S. G., T. T., S. M. T., R. S. G., C.-W. C.).

Bibliografia

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-534.
2. McCormack MC, Kaminsky DA. Pulmonary function laboratories: advice regarding COVID-19. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php>. Accessed April 22, 2020.
3. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, et al. Report 9: impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77482>. Accessed April 22, 2020.
4. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science.* 2020;368(6493):860-868.
5. Henneberger PK, Patel JR, Groene GJ de, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD006308.
6. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care's digital revolution. *N Engl J Med.* 2020;382(23):e82.

7. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.
8. World Health Organization. Chronic respiratory diseases (asthma, COPD) in Western Pacific. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/chronic-respiratory-diseases>. Accessed April 23, 2020.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from: <https://ginasthma.org/>. Accessed April 22, 2020.
10. Cowie RL, Underwood MF, Field SK. Asthma symptoms do not predict spirometry. *Can Respir J*. 2007;14(6):339-342.
11. Yawn BP, Enright PL, Lemanske RF, et al. Spirometry can be done in family physicians' offices and alters clinical decisions in management of asthma and COPD. *Chest*. 2007;132(4):1162-1168.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf>. Accessed February 4, 2020.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA*. 2017;317(3):269-279.
14. Gershon AS, Hwee J, Chapman KR, et al. Factors associated with undiagnosed and overdiagnosed COPD. *Eur Respir J*. 2016;48(2):561-564.
15. Gershon AS, Victor JC, Guan J, Aaron SD, To T. Pulmonary function testing in the diagnosis of asthma: a population study. *Chest*. 2012;141(5):1190-1196.
16. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest*. 2001;119(6):1691-1695.
17. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):315-321.
18. Gal   N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015;37(1):67-119.
19. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-689.
20. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(suppl 1):i1-i58.
21. Adegunsoye A, Strek ME, Garrity E, Guzy R, Bag R. Comprehensive care of the lung transplant patient. *Chest*. 2017;152(1):150-164.
22. Wong AW, Fidler L, Marcoux V, et al. Practical considerations for the diagnosis and treatment of fibrotic interstitial lung disease during the COVID-19 pandemic. *Chest*. 2020;158(3):1069-1078.
23. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(7):1132-1135.
24. Hull JH, Lloyd JK, Cooper BG. Lung function testing in the COVID-19 endemic. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):666-667.
25. European Respiratory Society. ERS 9.1 statement on lung function during COVID-19. <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h>. Accessed June 16, 2020.
26. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CBSG, et al. A new diagnostic score for occupational asthma: the area between the curves (ABC Score) of peak expiratory flow on days at and away from work. *Chest*. 2009;135(2):307-314.
27. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):748-756.
28. Jithoo A, Enright P, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2013;41(3):548-555.
29. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2014;7:241.
30. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vázquez-García JC, Enright PL, Menezes AMB, Buist AS. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):387-393.
31. Hansen EF, Vestbo J, Phanareth K, Kok-Jensen A, Dirksen A. Peak flow as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3):690-693.
32. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest*. 2006;130(5):1454-1461.
33. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvli EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1999;54(2):103-107.
34. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1213-1218.
35. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology*. 2002;7(4):333-337.
36. Kamps AWA, Roorda RJ, Brand PLP. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. *Thorax*. 2001;56(3):180-182.
37. Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, Hernandez M, Horne R, Chan A. A review of portable electronic spirometers: implications for asthma self-management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(10):53.
38. Ring B, Burbank AJ, Mills K, Ivins S, Dieffenderfer J, Hernandez ML. Validation of an app-based portable spirometer in adolescents with asthma [published online ahead of print December 8, 2019]. *J Asthma*. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1702201>.
39. Vegesna A, Tran M, Angelaccio M, Arcona S. Remote patient monitoring via non-invasive digital technologies: a systematic review. *Telemed E-Health*. 2016;23(1):3-17.
40. Russell A-M, Adamali H, Molyneux PL, et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(8):989-997.
41. Zhou P, Yang L, Huang Y-X. A smart phone based handheld wireless spirometer with functions and precision comparable to laboratory spirometers. *Sensors (Basel)*. 2019;19(11):2487.
42. Loiseau C, Lemonnier F, Randrianarivelo O, et al. Home spirometry in bronchiolitis obliterans after allogeneic haematopoietic cell transplant. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1702328.
43. Hernández CR, Fernández MN, Sanmart  n AP, et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192789.
44. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615.
45. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*. 2005;60(5):383-388.
46. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*. 2008;31(3):539-546.

47. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010;138(3):682-692.
48. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):260-267.
49. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):290-300.
50. Price DB, Buhl R, Chan A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(1):29-39.
51. Selvanathan J, Aaron SD, Sykes JR, et al. Performance characteristics of spirometry with negative bronchodilator response and methacholine challenge testing and implications for asthma diagnosis. *Chest*. 2020;158(2):479-490.
52. Cockcroft DW, Davis BE, Blais CM. Comparison of methacholine and mannitol challenges: importance of method of methacholine inhalation. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):1-12.
53. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NOBreath. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2015;19(82):1-330.
54. Usmani OS. Calling time on spirometry: unlocking the silent zone in acute rejection post lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1468-1470.
55. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med*. 2012;106(8):1116-1123.
56. Dean J, Kolsum U, Hitchen P, Gupta V, Singh D. Clinical characteristics of COPD patients with tidal expiratory flow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1503-1506.
57. Tang FSM, Rutting S, Farrow CE, et al. Ventilation heterogeneity and oscillometry predict asthma control improvement following step-up inhaled therapy in uncontrolled asthma [published online ahead of print February 5, 2020]. *Respirology*. <https://doi.org/10.1111/resp.13772>.
58. Eddy RL, Westcott A, Maksym GN, Parraga G, Dandurand RJ. Oscillometry and pulmonary magnetic resonance imaging in asthma and COPD. *Physiol Rep*. 2019;7(1):e13955.
59. Cho E, Wu JKY, Birriel DC, et al. Airway oscillometry detects spirometric-silent episodes of acute cellular rejection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1536-1544.
60. Wu JK, DeHaas E, Nadj R, et al. Development of quality assurance and quality control guidelines for respiratory oscillometry in clinic studies. *Respir Care*. 2020;65(11):1687-1693.
61. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55:1900753.
62. Jara-Gutierrez P, Aguado E, Del Potro MG, Fernandez-Nieto M, Mahillo I, Sastre J. Comparison of impulse oscillometry and spirometry for detection of airway hyperresponsiveness to methacholine, mannitol, and eucapnic voluntary hyperventilation in children. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):1162-1172.
63. Wong A, Hardaker K, Field P, et al. Home-based forced oscillation technique day-to-day variability in pediatric asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1156-1160.
64. Lundblad LKA, Siddiqui S, Bossé Y, Dandurand RJ. Applications of oscillometry in clinical research and practice [published online ahead of print September 4, 2019]. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2019. <https://doi.org/10.1080/24745332.2019.1649607>.
65. Dandurand RJ, Lavoie J-P, Lands LC, Hantos Z. Comparison of oscillometry devices using active mechanical test loads. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00160-02019.
66. Thorasys. Shaping new perspectives on pulmonary function - tremoflo Airwave Oscillometry. <http://thorasys.com/wp-content/uploads/2018/06/tremoflo-C-100-Brochure-US-English-USLETTER-MKT-102601-US-EN-Rev-2.0.pdf>. Accessed June 18, 2020.
67. Sim I. Mobile devices and health. *N Engl J Med*. 2019;381(10):956-968.
68. Rahman MM, Nathan V, Nemati E, Vatanparvar K, Ahmed M, Kuang J. Towards reliable data collection and annotation to extract pulmonary digital biomarkers using mobile sensors. In: Proceedings of the 13th EAI International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare; May 2019; Trento, Italy. p 179-188.
69. Larson EC, Goel M, Boriello G, Heltshe S, Rosenfeld M, Patel SN. SpiroSmart: using a microphone to measure lung function on a mobile phone. In: Proceedings of the 2012 ACM Conference on Ubiquitous Computing; September 5-8, 2012; Pittsburgh, PA. p 280-289.
70. Viswanath V, Garrison J, Patel S. SpiroConfidence: Determining the validity of smartphone based spirometry using machine learning. Presented at: 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); July 17-21, 2018; Honolulu, HI.
71. Chung H, Jeong C, Luhach AK, Nam Y, Lee J. Remote pulmonary function test monitoring in Cloud platform via smartphone built-in microphone. *Evol Bioinform Online*. 2019;15. 1176934319888904.
72. Thap T, Chung H, Jeong C, et al. High-resolution time-frequency spectrum-based lung function test from a smartphone microphone. *Sensors (Basel)*. 2016;16(8):1305.
73. Zubaydi F, Sagahyoon A, Aloul F, Mir H. MobSpiro: mobile based spirometry for detecting COPD. Presented at: 2017 IEEE 7th Annual Computing and Communication Workshop and Conference (CCWC). January 9-11, 2017; Las Vegas, NV.
74. Hui CY, Walton R, McKinstry B, Jackson T, Parker R, Pinnock H. The use of mobile applications to support self-management for people with asthma: a systematic review of controlled studies to identify features associated with clinical effectiveness and adherence. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24(3):619-632.
75. Miller L, Schüz B, Walters J, Walters EH. Mobile technology interventions for asthma self-management: systematic review and meta-analysis. *JMIR MHealth UHealth*. 2017;5(5):e57.
76. Yang F, Wang Y, Yang C, Hu H, Xiong Z. Mobile health applications in self-management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of their efficacy. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):147.
77. Morrison D, Mair FS, Yardley L, Kirby S, Thomas M. Living with asthma and chronic obstructive airways disease: using technology to support self-management – an overview. *Chron Respir Dis*. 2017;14(4):407-419.
78. Esteban C, Moraza J, Esteban C, et al. Machine learning for COPD exacerbation prediction. *Eur Respir J*. 2015;46(suppl 59):OA3282.
79. Boubacar HA, Texereau J. Ensemble machine learning for the early detection of COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2017;50(suppl 61):PA3461.
80. Orchard P, Agakova A, Pinnock H, et al. Improving prediction of risk of hospital admission in chronic obstructive pulmonary disease: application of machine learning to telemonitoring data. *J Med Internet Res*. 2018;20(9):e263.
81. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med*. 2019;17(1):195.
82. Centers for Medicare & Medicaid Services. Trump administration makes sweeping regulatory changes to help U.S. healthcare system address COVID-19 patient surge. <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/trump-administration-makes-sweeping-regulatory-changes-help-us-healthcare-system-address-covid-19>. Accessed April 28, 2020.

Diagnosi e terapia dell'embolia polmonare durante la pandemia della malattia da coronavirus 2019

Position paper dal National PERT Consortium

Rachel P. Rosovsky, MD, MPH; Charles Grodzin, MD; Richard Channick, MD; George A. Davis, PharmD; Jay S. Giri, MD, MPH; James Horowitz, MD; Christopher Kabrhel, MD, MPH; Robert Lookstein, MD; Geno Merli, MD, MACP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Belinda Rivera-Lebron, MD, FCCP; Victor Tapson, MD, FCCP; Thomas M. Todoran, MD; Aaron S. Weinberg, MD, MPhil; and Kenneth Rosenfield, MD, MHCDS, MSCAI; PERT Consortium

La coesistenza nello stesso paziente di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) ed embolia polmonare (EP), due condizioni pericolose per la vita, rappresenta una sfida unica. Le linee guida hanno delineato come meglio diagnosticare e gestire pazienti con EP. Tuttavia, gli aspetti peculiari del COVID-19 complicano sia la diagnosi che il trattamento dell'EP e richiedono quindi modifiche ad algoritmi altrimenti consolidati. Considerazioni importanti includono l'adeguamento delle modalità diagnostiche, l'incorporazione del contributo protrombotico del COVID-19, la gestione di due malattie cardiorespiratorie critiche nello stesso paziente, nonché la protezione dei pazienti e dei lavoratori della sanità nel fornire cure ottimali. I benefici di un approccio basato sul gruppo di lavoro per il processo decisionale e per il coordinamento delle cure, come quello offerto dai gruppi di risposta all'embolia polmonare (PERT), sono divenuti più evidenti durante questa crisi. L'importanza di un attento follow-up è inoltre sottolineata per i pazienti con queste due malattie con effetti a lungo termine. Questo position paper del PERT Consortium affronta specificamente i problemi correlati alla diagnosi e gestione dell'EP in pazienti con COVID-19.

CHEST Edizione Italiana 2020; 4:32-43

PAROLE CHIAVE: trombolisi catetere-guidata; COVID-19; follow-up; PERT; prevenzione; embolia polmonare; team di risposta all'embolia polmonare; trombolisi sistemica

Il National Pulmonary Embolism Response Team (PERT) Consortium, la maggiore organizzazione al mondo specificamente

dedicata al miglioramento degli esiti dell'embolia polmonare (EP) e all'avanzamento della scienza riguardo alla malattia,

ABBREVIAZIONI: COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; ECMO = ossigenazione extracorporea a membrana; EP = embolia polmonare; PERT = team di risposta all'embolia polmonare; DPI = dispositivi di protezione individuale; VD = ventricolo destro

AFFILIAZIONI: Dal Massachusetts General Hospital (Drs Rosovsky, Kabrhel e Rosenfield), Harvard Medical School, Boston, MA; Emory University Hospital Midtown (Dr Grodzin), Emory University, Atlanta, GA; David Geffen School of Medicine (Dr Channick), University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA; University of Kentucky (Dr Davis), Lexington, KY; Hospital of the University of Pennsylvania (Dr Giri), Philadelphia, PA; the New York University School of Medicine (Dr Horowitz), New York, NY; Mount Sinai Medical Center (Dr Lookstein), New York, NY; Thomas Jefferson University Hospitals (Dr Merli), Philadelphia, PA; University of

California, San Diego (Dr Morris), San Diego, CA; University of Pittsburgh Medical Center (Dr Rivera-Lebron), Pittsburgh, PA; Cedars-Sinai Medical Center (Drs Tapson e Weinberg), Los Angeles, CA e dal Medical University of South Carolina (Dr Todoran), Charleston, SC. I Drs Rosovsky e Grodzin hanno contribuito in egual misura al presente manoscritto.

CORRISPONDENZA: Rachel P. Rosovsky, MD, MPH, Massachusetts General Hospital, Zero Emerson Place, Ste 118, Office 114, Boston, MA 02114; e-mail: rprosovsky@mgh.harvard.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.2020.08.2064>

CHEST 2020; 158(6):2590-2601

ha recentemente pubblicato delle raccomandazioni di consenso per la diagnosi, il trattamento e il follow-up dei pazienti con EP acuta.¹ Sebbene molte di queste raccomandazioni si applichino anche ai pazienti con EP e malattia da coronavirus 19 (COVID-19), alcuni fattori unici associati alla pandemia necessitano di affrontare questi pazienti separatamente.

L'attuale pandemia di COVID-19 ha dimostrato l'importanza di una valutazione e gestione aggressive quando si considera l'esposizione a una malattia virale altamente trasmissibile che presenta effetti multisistemici e un alto tasso di mortalità. Come tale, il COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti per il sistema sanitario e specificamente per i soggetti direttamente responsabili della somministrazione delle cure e per coloro che, nell'ambiente medico, potrebbero essere esposti. Quelli che si infettano sono potenziali vettori di trasmissione virale in case, comunità e in ogni parte del mondo. Ogni esposizione può ulteriormente esacerbare la pandemia. Lo scopo, quindi, dev'essere quello di fornire senza compromessi cure ottimali ai pazienti, mentre si mitigano l'esposizione diretta e indiretta, nonché la diffusione del virus. Vi è un'evidenza crescente che i pazienti affetti da COVID-19 siano propensi a presentare trombosi ed EP.²⁻⁶ La diagnosi e la gestione dell'EP, già impegnative in circostanze usuali, sono ancora più complesse quando si riscontrano in associazione con il COVID-19. Utilizzare un approccio multidisciplinare, come quello offerto dai PERT, può essere di grande aiuto in questo periodo particolare. Per rispondere a questo bisogno, è stato istituito dal PERT Board of Directors un comitato di redazione al fine di creare un position paper. Il comitato di redazione si è confrontato e ha raccolto le idee, sviluppando argomenti clinici chiave rispetto al COVID-19 e all'EP. Questi temi sono stati quindi suddivisi in domande focalizzate in questo documento in base alle competenze di contenuto di ciascun membro. Ciascun gruppo ha revisionato in maniera pragmatica la rilevante letteratura pubblicata e ha incorporato queste informazioni nelle risposte. Poiché vi è una mancanza di evidenze di alta qualità riguardo ai problemi riguardanti COVID-19 ed EP, il comitato ha affrontato accuratamente e ha rifinito ciascuna raccomandazione finché non è stato raggiunto un accordo. Le differenze di opinione sono state affrontate mediante approfondite comunicazioni elettroniche e telefoniche. Il documento finale riflette l'opinione di consenso dell'intero comitato di redazione. Gli autori con conflitti finanziari sono stati ammessi a contribuire in ragione della loro competenza nella

materia in oggetto. Il comitato di redazione ha dato mandato di piena e trasparente dichiarazione di qualsiasi conflitto di interessi al fine di informare i lettori.

Questo position paper affronta esclusivamente questioni correlate a come un PERT possa essere strumentale alla diagnosi e alla gestione dei pazienti con EP sospetta o confermata e con COVID-19 (Tabella 1) e offre un modo sicuro ed efficiente per diagnosticare e trattare l'EP senza compromettere la cura del paziente. Si prega di fare riferimento al sito web dei Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov) per le informazioni più aggiornate riguardo al COVID-19.

PERT

I PERT uniscono un gruppo multidisciplinare di specialisti al fine di trattare i pazienti con EP severa.⁷ Lo scopo è quello di coordinare e velocizzare la diagnosi e il trattamento dell'EP con un gruppo di medici di differenti specialità. Non esiste una struttura definita o ottimale di un PERT e la composizione varia in base all'Istituto.⁷ Un gruppo può includere tutti o una combinazione di cardiocirurghi, rianimatori, medici d'urgenza, ematologi, cardiologi interventisti e non-interventisti, radiologi interventisti, angiologi, chirurghi vascolari e farmacisti. Ciascun membro presenta la sua opinione di esperto al gruppo.⁸ Uno dei maggiori vantaggi di un PERT è che questo approccio multidisciplinare avviene in tempo reale e permette una rapida valutazione dei rischi, la formulazione di un piano di trattamento che si adatti a ogni paziente e la mobilitazione di adeguate risorse al fine di fornire la più elevata qualità di assistenza al paziente con EP.⁹ Questo approccio, ora più che mai, sembra essenziale nell'era COVID-19.

Sebbene l'esatta incidenza di TVP associata a COVID-19 sia attualmente sconosciuta, quanto riportato varia dall'1% nei reparti generali fino al 31% nelle UTI.^{2,4-6,10} La coagulopatia associata al COVID-19 e la risultante incrementata produzione di trombina può incrementare il rischio di TVP, incluso quello di EP. Inoltre, i pazienti ospedalizzati hanno una varietà di fattori comuni che aumentano il rischio di TVP, inclusi sepsi, immobilizzazione, insufficienza respiratoria, ventilazione meccanica, sedazione farmacologica e paralisi, utilizzo di vasopressori e di cateteri venosi centrali. Quindi, la prevenzione nonché la diagnosi e il trattamento precoci della TVP sono essenziali durante questa crisi e i PERT possono essere determinanti in queste aree. È importante notare che i PERT possono prendere molte forme e che

TABELLA 1] Problemi affrontati in questo position paper: diagnosi, trattamento e follow-up dell'EP durante la pandemia di COVID-19

PERT	<ul style="list-style-type: none"> • Qual è il ruolo del PERT durante questa pandemia?
Diagnosi e stratificazione del rischio	<ul style="list-style-type: none"> • Come ci si approccia alla diagnosi e alla stratificazione del rischio nei pazienti con COVID-19 ed EP concomitanti utilizzando un PERT?
Trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • Ricovero ospedaliero <ul style="list-style-type: none"> • Quali pazienti dovrebbero essere ricoverati per il trattamento dell'EP e quali possono essere trattati al domicilio? • Interventi <ul style="list-style-type: none"> • Quali pazienti con EP dovrebbero essere candidati per procedure interventistiche? • Il trattamento trombolitico dovrebbe essere sostituito o utilizzato in maniera più liberale quando le procedure interventistiche non sono disponibili a causa di preoccupazioni riguardo al COVID-19? • Come dovrebbero essere programmate e condotte le procedure interventistiche per EP? • Per i pazienti con COVID-19 sospetto o diagnosticato ed EP ritenuti appropriati per procedure o chirurgia, quali precauzioni sono consigliate nel trasporto alla sala di intervento? • Che precauzioni bisogna implementare nella sala interventistica oppure operatoria per i pazienti con COVID-19 sospetto o certo?
Trasferimenti ospedalieri	<ul style="list-style-type: none"> • Quali pazienti con concomitante EP e COVID-19 sospetto o confermato dovrebbero essere trasferiti a una diversa struttura per un trattamento avanzato?
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Come e quando bisogna programmare il follow-up clinico? • Che indagini vanno eseguite nel follow-up?

COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; EP = embolia polmonare; PERT = team di risposta all'embolia polmonare.

l'organizzazione dipenderà dalle risorse locali e dai bisogni di ogni ospedale.^{11,12} Durante questa crisi, anche se le organizzazioni non hanno un PERT formale, incoraggiamo il personale a collegare insieme formalmente o informalmente gli specialisti di EP al fine di favorire l'assistenza a questa popolazione vulnerabile. Quando possibile, le consulenze dovrebbero essere eseguite virtualmente via telefono o in telemedicina (per esempio, Zoom) al fine di evitare esposizioni non necessarie dei pazienti e del personale.

Linea d'indirizzo

- Durante la pandemia di COVID-19, si incoraggia l'utilizzo di un approccio multidisciplinare al fine di diagnosticare e trattare i pazienti con EP.

Diagnosi e stratificazione del rischio

La comprensione delle interrelazioni tra EP e COVID-19 è in evoluzione. È chiaro che uno stato di ipercoagulabilità può essere associato al COVID-19. Inoltre, i sintomi di EP mimano o si sovrappongono a quelli del COVID-19, rendendo impegnativo identificare un nesso di causalità. Di conseguenza, i medici che valutano pazienti con COVID-19, sia ambulatorialmente che in ospedale, dovrebbero avere una bassa soglia di sospetto nel considerare un'EP concomitante. Elementi anamnestici, compresi inizio, severità e velocità di progressione dei sintomi da COVID-19, insieme alla

verifica degli ulteriori fattori di rischio classici per EP, dovrebbero guidare il medico alla diagnosi.

La presenza di EP complicante il COVID-19 (o in una persona con diagnosi sospetta) dovrebbe essere presa in considerazione quando un paziente presenta instabilità emodinamica o scambi gassosi alterati che non siano pienamente giustificati o siano sproporzionati allo stadio, alla durata o alla rapidità di progressione del COVID-19. Per esempio, indagini per EP dovrebbero essere prese in considerazione in un paziente che si presentasse con minimi infiltrati polmonari e sintomi lievi, di breve durata, ma con sincope, shock, insufficienza respiratoria acuta o segni di sovraccarico ventricolare destro (VD) acuto. Per i pazienti già ospedalizzati con una diagnosi certa o presunta di COVID-19, sono importanti una stretta sorveglianza e una particolare soglia di attenzione per la comparsa di segni di EP, sovrapposti alla compromissione cardiorespiratoria già presente. In particolare, l'EP andrebbe sospettata se un paziente sviluppa in maniera improvvisa dispnea, peggioramento dell'ossigenazione, ipotensione o tachicardia, specialmente se le immagini radiologiche o i rilievi obiettivi non sono coerenti con un peggioramento della polmonite da COVID-19. La comparsa di queste modificazioni del quadro dovrebbe far scattare la richiesta di test diagnostici. In particolare, dati dalla Francia suggeriscono come l'EP vista nei pazienti con COVID-19 compaia a una mediana di 6 giorni.²

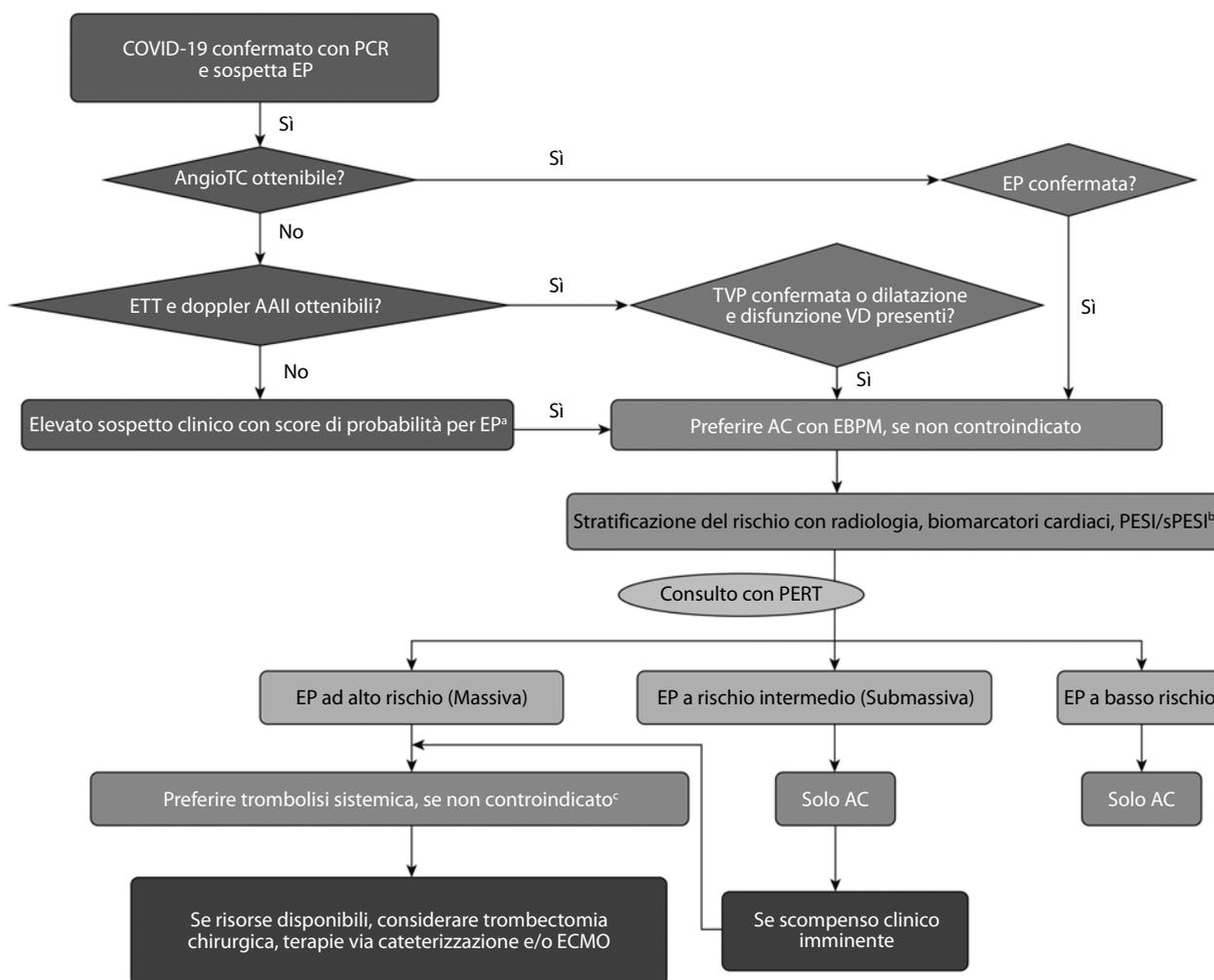


Figura 1 – Addendum dell’algoritmo del PERT per i pazienti con COVID-19. ^aGli score per la probabilità di EP da considerare includono i criteri di Wells, il Geneva score e i criteri di esclusione dell’embolia polmonare. ^bFare riferimento al documento pratico di consenso del PERT Consortium¹ per dettagli specifici sulla stratificazione del rischio. ^cA causa della natura instabile dei focolai di COVID-19, l’abilità di gestire pazienti con COVID-19 nei laboratori di emodinamica e nelle sale operatorie rispetto al trasporto, esposizione/preparazione dello staff e così via si è evoluta dall’inizio della pandemia e continuerà a evolversi. Questo algoritmo rappresenta come trattare i pazienti in Istituti ad alto volume di COVID-19 dove le risorse possono essere limitate. In aree a basso volume, i curanti potrebbero essere meno inclini a deviare un paziente a un percorso con un attivatore sistemico del plasminogeno tissutale se il paziente potesse beneficiare di una terapia invasiva e non vi sono barriere o risorse limitate. AC = anticoagulazione; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; ECMO = ossigenazione extracorporea a membrana; AAIL = arti inferiori; EBPM = eparina a basso peso molecolare; PCR = reazione di polimerasi a catena; EP = embolia polmonare; PERT = team di risposta all’embolia polmonare; PESI = indice di severità dell’EP; VD = ventricolo destro; sPESI = indice di severità dell’EP semplificato; ETT = ecocardiogramma transtoracico.

L’utilizzo di biomarcatori come il D-dimero per aiutare a identificare i pazienti con COVID-19 a rischio di sviluppare TVP è stato esplorato in molte serie di casi e studi di coorte.^{6,13-16} In uno studio di coorte monocentrico di 198 pazienti, un D-dimero elevato è stato associato a un rischio incrementato del 50% di sviluppare TVP.¹⁷ Similmente, in uno studio su 400 pazienti con COVID-19 ospedalizzati, un D-dimero elevato all’ingresso tra 1.001 e 2.500 ng/ml aveva un OR per complicazioni trombotiche di 3,04 (95% CI, 1,26-7,31), e un D-dimero > 2.500 ng/ml aveva un OR di 6,79 (95% CI, 2,39-19,39; p < 0,001).¹³ Tuttavia, questo studio ha anche rilevato che un incremento del

D-dimero > 2.500 ng/ml all’esordio era predittivo anche di complicanze emorragiche durante l’ospedalizzazione. Allo stesso modo, dati dalla Cina indicano che i pazienti con il massimo rischio di sviluppare EP sono gli stessi pazienti con il massimo rischio emorragico.¹⁸ A questo punto, in linea con le recenti linee guida pubblicate da CHEST,¹⁹ vi è un’evidenza insufficiente per raccomandare l’utilizzo di un D-dimero elevato o di qualsiasi altro dato di laboratorio per guidare la pratica clinica per la diagnosi di TVP. Quindi, raccomandiamo che i biomarcatori non dovrebbero essere utilizzati nella valutazione diagnostica delle sospette TVP o EP.

Visti i dati limitati per supportare l'utilizzo di biomarcatori nella diagnosi di EP nei pazienti con COVID-19, devono essere considerati i test diagnostici standard (Fig. 1). Tuttavia, a causa della preoccupazione circa l'esposizione del personale, test diagnostici standard come l'angioTC potrebbero non essere ottenuti con facilità. In alternativa, l'ecocardiogramma al letto del paziente e l'ecografia degli arti inferiori possono essere un supporto importante nello stabilire una diagnosi di EP. Se vi è evidenza di una dilatazione acuta, non altrimenti giustificabile, del VD o di una sua disfunzione, di un trombo intracavitario o si nota un trombo in transito, il paziente dovrebbe essere considerato con una diagnosi presunta di EP e dovrebbe essere intrapreso un trattamento con anticoagulazione a dosaggio pieno. Nessuno specifico rilievo ecocardiografico è stato identificato per il COVID-19. Segni di sovraccarico destro come una dilatazione delle camere destre, il segno di McConnell o un movimento settale paradossale, sebbene non specifici, restano rilievi diagnostici. Similmente, se è stata evidenziata o è altamente probabile una TVP, il paziente dovrebbe essere trattato con anticoagulazione a dosaggio pieno. A volte, un paziente con COVID-19 potrebbe non essere in grado di essere sottoposto ad angioTC, ecografia ed ecocardiogramma a causa di problemi di esposizione del personale al COVID-19 o per instabilità cardiorespiratoria. Se la presentazione clinica suggerisce un'EP, il paziente dovrebbe essere trattato con anticoagulazione a dosaggio pieno, se non controindicato, fino alla diagnosi definitiva. Una consultazione con il PERT, viste le possibili limitazioni delle opportunità diagnostiche e la sovrapposizione dei sintomi di COVID-19 ed EP, potrebbe aiutare a chiarire la diagnosi.

Una volta diagnosticata l'EP, si raccomanda una stratificazione del rischio standard, utilizzando un insieme composito di stato clinico, PA sistolica, frequenza cardiaca, necessità di ossigeno, indice di severità dell'EP o indice di severità semplificato dell'EP, indagini radiologiche per la disfunzione del VD (angioTC o ecocardiogramma) e/o biomarcatori (troponina, peptide natriuretico cerebrale o frammento amminoterminale del pro peptide natriuretico cerebrale). L'elevazione della troponina può essere osservata nel COVID-19, la qual cosa può quindi confondere la sua utilità clinica. Similmente, la cardiomiopatia associata al COVID-19 potrebbe essere una causa alternativa di disfunzione del VD. Tuttavia, la presenza di cardiomiopatia non esclude una contemporanea EP e potrebbe, in realtà, essere un fattore di rischio indipendente per l'EP in base a una gittata cardiaca ridotta. La stratificazione del rischio

deve tenere conto del contributo relativo dell'infezione delle basse vie respiratorie nel COVID-19 rispetto a quello dell'EP, come causa di insufficienza respiratoria. La compromissione respiratoria ed emodinamica a causa sia di polmonite virale sia di EP necessita di essere investigata approfonditamente al fine di determinare quale di queste patologie abbia il maggiore impatto e per decidere il trattamento ottimale. Il consulto con un PERT multidisciplinare, se disponibile, è raccomandato per assistere la stratificazione e le complesse decisioni diagnostiche e terapeutiche. Studi precedenti al COVID-19 hanno dimostrato che avere a disposizione un PERT riduce il tempo alla diagnosi di EP, il tempo all'anticoagulazione terapeutica, la lunghezza del ricovero e la mortalità.²⁰⁻²²

Durante questa pandemia, una problematica centrale per la consultazione di un PERT è la consapevolezza della natura trasmissibile del COVID-19 per coloro che sono esposti a pazienti nelle UTI, in sala di emodinamica o in sala operatoria. Se non già effettuato, si raccomanda un test per COVID-19 in contemporanea con la determinazione della stabilità emodinamica. Se il paziente richiede interventi procedurali emergenti, devono essere prese tutte le misure preventive per il paziente e gli operatori da, per e nella sala emodinamica o sala operatoria. Tuttavia, se il paziente è stabile abbastanza da consentire di completare il test, gli interventi procedurali dovrebbero essere rinviati fino alla disponibilità del risultato.

Sebbene il test per COVID-19 possa essere in corso, la terapia medica con un anticoagulante appropriato va portata a termine con le raccomandazioni del PERT al team che ha in carico il paziente. È imperativo per il PERT rimanere aggiornato sullo stato del paziente durante questo periodo. Se il paziente diventasse instabile, potrebbe essere necessario intervenire prima di aver a disposizione il risultato del test per COVID-19. Una linea di comunicazione aperta con lo staff dell'UTI può tenere il PERT aggiornato sullo stato del paziente e su ogni modifica che dovesse avvenire.

Una volta completato il test per COVID-19, una valutazione ad interim dello stato del paziente deve essere effettuata. In generale, la stabilità del paziente depone per la prosecuzione del trattamento in atto, indipendentemente dallo stato di COVID-19. Un deterioramento, d'altro canto, depone per un intervento avendo cura di proteggere i sanitari dall'esposizione virale se il paziente è risultato COVID-19 positivo. Ulteriori dettagli su specifiche decisioni di intervento sono quindi discussi nella sezione Interventi.

Linea d'indirizzo

- Valutare attentamente il contributo del coinvolgimento delle basse vie respiratorie da COVID-19 all'emodinamica presente e alle anomalie degli scambi gassosi e se queste anomalie siano sproporzionate e richiedano una valutazione di spiegazioni alternative, come l'EP.
- Poiché i pazienti con COVID-19 possono presentare uno stato di ipercoagulabilità, il grado di sospetto per concomitante EP deve essere alto. In pazienti con segni clinici e radiologici non interamente spiegati dal COVID-19, la valutazione per EP dovrebbe essere fortemente considerata.
- Un D-dimero elevato, di per sé, non dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare una sospetta EP.
- Il consulto con un PERT dovrebbe prendere in considerazione, quando clinicamente possibile, il risultato di un test per COVID-19 come modo di stratificare il rischio e di proteggere gli operatori sanitari coinvolti dal rischio di trasmissione virale.

Terapia

Ricovero ospedaliero

I percorsi per il ricovero ospedaliero passano prevalentemente attraverso il PS, l'ambulatorio medico o i trasferimenti ospedalieri. Al fine di ridurre l'esposizione, i pazienti con EP stabile a basso rischio, in assenza di comorbidità, con bassi fattori di rischio per COVID-19 o sospetto per infezione e presentazione clinica modesta potrebbero non richiedere l'ospedalizzazione. La decisione di trattare un paziente in ospedale o ambulatorialmente dovrebbe essere presa caso per caso e nel rispetto di raccomandazioni e valutazioni standard; i PERT possono essere d'aiuto nel prendere una tale decisione. Se la decisione è il monitoraggio a casa, la sicurezza e la disponibilità degli anticoagulanti orali diretti o dell'eparina a basso peso molecolare dovrebbero consentire di trattare pazienti attentamente selezionati a domicilio. Numerosi studi clinici hanno dimostrato la sicurezza del trattamento ambulatoriale di pazienti con EP a basso rischio.²³⁻²⁷ Inoltre, le linee guida della European Society of Cardiology²⁸ e dell'American College of Chest Physicians²⁹ raccomandano come siano sicure per pazienti selezionati a basso rischio la dimissione precoce o la terapia domiciliare. Queste linee guida, tuttavia, sono per l'EP in generale, e non è noto se l'EP associata a COVID-19 sia diversa in termini di risposta alla terapia ed esiti. Quindi, le decisioni riguardo a chi debba essere ricoverato devono essere prese dopo una stratificazione del rischio e con appropriata consultazione (per esempio,

con un PERT). È importante notare come un robusto follow-up, una stretta comunicazione e il coordinamento delle cure con il medico di Medicina Generale siano essenziali per il trattamento domiciliare.

Linea d'indirizzo

- Per i pazienti con sintomi lievi da COVID-19 ed EP a basso rischio, il trattamento domiciliare o una dimissione precoce possono essere considerati, con uno stretto follow-up.

Anticoagulazione

Ci sono numerose linee guida e position paper sull'uso della terapia anticoagulante (tipologia, dosi e durata) nei pazienti con COVID-19 sia per la prevenzione che per il trattamento e rimandiamo a questi documenti, poiché ciò esula dallo scopo di questo paper.^{19,30-36}

Interventi

Le decisioni riguardo a interventi procedurali dovrebbero essere prese sulla base di una discussione di rapporto rischio-beneficio con un consulto multidisciplinare PERT. Durante questa pandemia, i rischi relativi e i benefici si sono modificati a causa del rischio di trasmissione virale con il trasporto dei pazienti con COVID-19 nelle sale per indagini invasive o nelle sale operatorie. Inoltre, particolari circostanze riguardo il paziente (per esempio, la pronazione) potrebbero rendere le procedure interventistiche non sicure o impossibili. La base di evidenze riguardo al trattamento ottimale per EP ad alto rischio è in evoluzione e rimane poco chiaro quali pazienti possano beneficiare di terapie interventistiche.³⁷ Data l'assenza di un beneficio ben definito della Terapia Invasiva e visto il potenziale di trasmissione virale, un approccio conservativo nella direzione della terapia medica (per esempio, anticoagulante, fibrinolisi per via venosa periferica) dovrebbe essere considerato nei pazienti con COVID-19. In generale, misure interventistiche di trattamento dell'EP dovrebbero essere applicate solo a casi severi in cui la terapia medica ha poca probabilità di successo o è controindicata. Attualmente, non ci sono dati per supportare un intervento rispetto a un altro e un punto di forza dei PERT, utilizzando una piattaforma di discussione multidisciplinare, è quello di arrivare a queste decisioni basate sullo scenario clinico unico di ciascun paziente (Fig. 1).

I pazienti emodinamicamente stabili dovrebbero essere trattati a livello medico con la sola anticoagulazione.

Un accurato monitoraggio è prudente al fine di identificare i pazienti che dovessero diventare instabili e richiedere interventi di emergenza. I casi urgenti ed emergenti possono essere identificati come quelli che, in maniera acuta o subacuta, sviluppano instabilità emodinamica caratterizzata da necessità crescenti di vasopressori, biomarcatori in crescita o un andamento di peggioramento della funzione del VD a ecocardiogrammi seriati. La valutazione clinica della stabilità è critica e dovrebbe essere basata su misurazioni oggettive includendo PA, frequenza cardiaca, ossigeno richiesto, valutazione della funzione del VD nel tempo e andamento clinico globale, al fine di evitare un utilizzo di risorse non necessario e per minimizzare esposizioni non necessarie. Inoltre, l'anticoagulazione sistemica, nel contesto di una disfunzione del VD in peggioramento, potrebbe essere una monoterapia accettabile nel caso il paziente rifiuti un intervento procedurale ulteriore o vi siano controindicazioni per cui un intervento procedurale porti a più rischi che benefici.

Quando un intervento è ritenuto necessario, la rapida mobilitazione delle risorse, come può spesso essere fatto dai PERT, è essenziale. Valutazioni sequenziali del paziente devono essere effettuate nei pazienti con PE nota o sospetta, al fine di identificare segni precoci di deterioramento. Si dovrebbero prendere precauzioni per bilanciare la necessità di intervento con le preoccupazioni per la sicurezza del paziente e del personale. Dal momento che affrettarsi a trasportare un paziente alla sala interventistica o alla sala operatoria potrebbe dar luogo poi a isolamenti per contatto con il virus, una pianificazione anticipata è importante al fine di evitare questo scenario. Il beneficio terapeutico e il rischio sia della terapia trombolitica che dell'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) dovrebbero essere considerati in circostanze estreme di collasso cardiocircolatorio. La terapia trombolitica offre un potenziale beneficio terapeutico rapido. Considerazioni sull'utilizzo dell'ECMO dovrebbero tener conto del suo ruolo di supporto, della relativa necessità di personale aggiuntivo, dell'utilizzo di risorse e della mancanza di ampi dati riguardo esiti e sopravvivenza. Quando possibile, il posizionamento delle cannule e l'iniziazione del circuito dell'ECMO sono preferibili al letto del paziente, data la complessità del trasporto di pazienti con COVID-19, in particolare in situazioni di urgenza.

Per i pazienti con COVID-19 e confermata EP che presentano un collasso emodinamico imminente o in corso, è raccomandata l'immediata somministrazione di terapia trombolitica sistemica (tenendo in considerazione le controindicazioni). La dose e la sostanza più

adeguate dovrebbero essere selezionate secondo il protocollo istituzionale locale e in base al consenso del gruppo di trattamento. Non è da sottovalutare il fatto che la terapia trombolitica comporta un rischio di sanguinamento di cui bisogna tener conto nel prendere le decisioni cliniche. Pochi studi hanno evidenziato i rischi di un sanguinamento in pazienti con COVID-19 e quando ciò è stato riportato, i tassi sono piuttosto variabili. Uno studio francese su pazienti in UTI ha rilevato un tasso del 2,7% di complicazioni emorragiche, mentre un altro studio francese in UTI ha riportato un tasso globale del 21% di eventi emorragici, con l'84% degli eventi avvenuti in pazienti in terapia anticoagulante.^{38,39} È importante notare come nessuno studio abbia riportato i tassi di sanguinamento in pazienti a cui era stata somministrata terapia trombolitica. Nondimeno, i limitati rapporti disponibili enfatizzano la necessità di bilanciare accuratamente i rischi di sanguinamento con i benefici di un intervento. Quando una procedura catetere guidata o chirurgica è indicata, ma non fattibile a causa delle limitazioni legate alla pandemia di COVID-19, la terapia trombolitica può essere somministrata sul posto quando il rapporto rischio-beneficio suggerisce che sia appropriato. La terapia trombolitica è generalmente ancora riservata ai pazienti con instabilità emodinamica o a certi individui che siano in progressivo deterioramento, ma che non abbiano ancora sviluppato ipotensione. Le raccomandazioni sul monitoraggio dei parametri coagulativi quando si utilizzano agenti trombolitici sono delineate nel documento di consenso del PERT.¹

Le autopsie hanno identificato trombi microvascolari nei pazienti con COVID-19.^{40,41} A differenza della maggior parte degli eventi di TVP ed EP, l'esordio clinico di questi microtrombi non è conosciuto e mancano specifici segni obiettivi o caratteristiche radiologiche. Inoltre, non ci sono dati a supporto dell'utilizzo di terapia anticoagulante o trombolitica in base a questi rilievi da soli, anche nel contesto di pazienti che sviluppano insufficienza respiratoria refrattaria. Il ruolo e l'impatto della trombosi microvascolare necessitano di ulteriori studi per poter trarre conclusioni basate sulle evidenze al fine di garantire ulteriori terapie farmacologiche o altri trattamenti.

Le decisioni e le sottigliezze coinvolte nell'utilizzo di modalità di supporto emodinamico, dei trombolitici o la tempistica delle procedure interventistiche evidenziano il ruolo centrale del PERT. Data la partecipazione multidisciplinare, il PERT si posiziona in modo da fornire una conoscenza che guidi la gestione in

TABELLA 2] Considerazioni importanti durante il follow-up clinico

Problemi da affrontare
Passaggio di consegne <ul style="list-style-type: none">• Assicurare un appropriato passaggio di consegne dal team ospedaliero durante il ricovero ai responsabili del percorso ambulatoriale per minimizzare la perdita di informazioni durante questa transizione critica
Luogo della visita <ul style="list-style-type: none">• Se possibile, effettuarla in teleconferenza durante la pandemia di COVID-19
Percorso ospedaliero <ul style="list-style-type: none">• Ricapitolare gli eventi ospedalieri con il paziente; spesso i pazienti non ricordano alcune specificità, specialmente se il decorso è stato complicato
Eziologia dell'EP <ul style="list-style-type: none">• Giustificare lo stato coagulopatico associato con il COVID-19• Assicurarsi che uno screening oncologico appropriato per l'età sia aggiornato• Per le donne, in base all'età: mammografia, pap-test e colonscopia• Per gli uomini, in base all'età: colonscopia e discutere l'utilità di controllare PSA con MMG• Considerare esami per trombofilia solo in pazienti con TVP in sedi inusuali, TVP ricorrenti o un'importante storia familiare di TVP e se i risultati possono modificare la gestione del paziente o coinvolgere familiari
Anticoagulazione <ul style="list-style-type: none">• Approfondito processo decisionale condiviso con il paziente, decidere tipo, dosaggio e durata• Discutere gli effetti collaterali• Considerare costi e copertura assicurativa• Enfatizzare l'importanza dell'aderenza e incoraggiarla• Far notare qualsiasi considerazione particolare riguardo alle terapie (per esempio, necessità dell'assunzione col cibo)
Terapie aggiuntive <ul style="list-style-type: none">• Se è stato posizionato un filtro cavale, programmare la rimozione quando appropriato
Rilievi patologici <ul style="list-style-type: none">• Ripetere ecocardiogramma se il precedente evidenziava sovraccarico del ventricolo destro o altre anomalie di rilievo• Assicurare di ripetere esami e valutazioni se persistono valori di laboratorio alterati come l'anemia
Complicazioni: valutazione e gestione <ul style="list-style-type: none">• Attenzione a segni e sintomi suggestivi per PTSD o sindrome post-trombotica e fornire un trattamento• Chiedere se persiste dispnea da sforzo e, se presente, indagare per sindrome post-EP, ipertensione polmonare, EP cronica o CTEPH
Registro COVID-19/EP <ul style="list-style-type: none">• Considerare l'adesione per aiutare un opportuno resoconto pubblico di dati aggregati sulle caratteristiche cliniche e gli esiti di pazienti con COVID-19 ed EP

CTEPH = ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MMG = medico di Medicina Generale; PSA = antigene prostatico specifico; PTSD = disturbo da stress post-traumatico. Si veda la legenda della Tabella 1 per la spiegazione delle altre abbreviazioni.

situazioni con multiple sfaccettature, senza considerare le complessità aggiuntive associate con la presenza concomitante di COVID-19.

Linea d'indirizzo

- Indicazioni e controindicazioni alla trombolisi rimangono invariate.
- Considerare la trombolisi sistemica come una possibile alternativa in quei pazienti con COVID-19 idonei a terapie avanzate, ma nei quali un approccio invasivo potrebbe non essere fattibile a causa delle risorse limitate o per preoccupazioni riguardo al rischio di trasmissione virale.
- Il rapporto rischio-beneficio delle terapie mediche e interventistiche potrebbe richiedere degli aggiustamenti nei pazienti con concomitanti COVID-19 ed EP.

- La consultazione con un PERT fornisce un meccanismo di valutazione di opzioni interventistiche complesse da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti di EP.

Trasferimento ospedaliero

Dato il potenziale di esposizione per altri pazienti e lo staff, i trasferimenti tra ospedali di pazienti con COVID-19 dovrebbero avvenire solo quando l'ospedale ricevente offre un trattamento che risulta necessario nell'immediato e va oltre le capacità dell'ospedale di partenza. Quando possibile, la presenza del COVID-19 va identificata prima del trasferimento.

Una comunicazione da medico a medico dovrebbe avvenire in merito alla necessità di un trasferimento, alla logistica e ai potenziali ostacoli. I protocolli esistenti

per il trasferimento di ospedale in pazienti con EP, indipendentemente dalla presenza di COVID-19, dovrebbero incorporare quanto segue: deve esserci un ben definito beneficio clinico o risorse o servizi che non sono disponibili nell'ospedale di partenza, come una UTI, una sala di emodinamica o un servizio chirurgico, ECMO o una neurochirurgia. I PERT possono essere determinanti non solo nel fornire un aiuto per prendere la decisione se trasferire oppure no un paziente, ma anche nel mobilitare le risorse e consentire il piano di trattamento che è ritenuto necessario una volta che è avvenuto il trasferimento.

Tutte le linee guida ospedaliere, statali e federali per evitare la trasmissione virale, incluse quelle riportate sul sito web dei Centers for Disease Control (www.cdc.gov), dovrebbero essere seguite in ogni caso di trasferimento del paziente.

Linea d'indirizzo

- Un trasferimento ospedaliero per un paziente con EP e COVID-19 dovrebbe essere richiesto quando i servizi necessari non sono disponibili presso l'Istituto di origine e sono indispensabili per una miglior cura del paziente.
- Il potenziale beneficio, rispetto al rischio, dovrebbe essere considerato accuratamente caso per caso attraverso una comunicazione diretta tra medici dell'ospedale inviante e ricevente. I PERT possono essere d'aiuto in questa decisione.

Follow-up

Un adeguato follow-up è essenziale per tutti i pazienti con EP, per il recupero e per una prevenzione ottimale di eventi trombotici successivi. Tale follow-up è ancora più importante e critico per la completa guarigione di pazienti con COVID-19 ed EP concomitanti. L'utilizzo di ambulatori di follow-up dei PERT può essere d'aiuto nell'assicurare che avvenga questo punto essenziale del percorso di cura (Tabella 2). Se non sono disponibili ambulatori di follow-up dei PERT, ambulatori dedicati ematologici, pneumologici o angiologici possono permettere una paragonabile continuità. Prima della dimissione, è necessario un appropriato passaggio di consegne al successivo livello di presa in carico delle cure, inclusa la prescrizione della terapia anticoagulante e la prenotazione di una visita di follow-up. Gli appuntamenti per il follow-up, quando possibile, dovrebbero essere effettuati virtualmente via telefono o in teleconferenza, evitando ulteriori esposizioni dei pazienti e del

personale. Gli appuntamenti per il follow-up dovrebbero approfondire l'eziologia dell'EP, permettere di discutere il trattamento anticoagulante, la necessità di ulteriori accertamenti e la verifica della comparsa di nuovi sintomi.

Lo stato coagulopatico associato con il COVID-19 e la conseguente incrementata produzione di trombina è inequivocabilmente uno dei fattori eziologici responsabili di EP in questi pazienti. Tuttavia, altri possibili fattori contribuenti devono essere presi in considerazione. Durante il follow-up, il medico dovrebbe indagare altre condizioni che possano aver giocato un ruolo nella trombosi. Dovrebbe essere garantita l'aderenza a screening oncologici appropriati per età. Si dovrebbe considerare uno screening per trombofilia solo se i risultati modificherebbero l'approccio terapeutico del paziente o potrebbero impattare altri familiari. La discussione riguardo alle terapie anticoagulanti è un altro importante aspetto del follow-up. Durante l'ospedalizzazione, i pazienti con COVID-19 ed EP sono tipicamente trattati con eparina a basso peso molecolare e spesso sono dimessi in terapia con un anticoagulante orale diretto. Al follow-up, la tipologia e la specifica scelta del principio attivo, la durata raccomandata della terapia e i potenziali effetti collaterali dovrebbero essere rivalutati. L'importanza dell'aderenza terapeutica dovrebbe essere enfatizzata. Il follow-up rappresenta anche un'opportunità per affrontare risultati anomali di accertamenti effettuati durante la degenza. Specificamente, molti pazienti con COVID-19 potrebbero aver presentato anomalie della coagulazione, e queste dovrebbero essere rivalutate ed eventualmente gli accertamenti ripetuti. Inoltre, se un paziente presentava anomalie all'ecocardiogramma, segni di disfunzione del VD, pressione arteriosa polmonare elevata o cardiomiopatia, l'appuntamento di follow-up assicurerà che queste alterazioni possano essere rivalutate per verificare la guarigione. Per i pazienti sottoposti a posizionamento di un filtro cavale, la rimozione del dispositivo andrebbe programmata durante l'appuntamento di follow-up. Dovrebbe essere inoltre considerato che l'EP può essere associata a un profondo stress emotivo; il follow-up fornisce un'opportunità di valutare e gestire il benessere psicologico di questi pazienti.

Infine, e forse più importante, le visite di follow-up consentono ai medici di valutare i pazienti per la comparsa di nuovi sintomi. Per mesi o anni dopo l'EP c'è uno spettro di morbilità che possono comparire, comprendenti astenia, dispnea e ridotta tolleranza all'esercizio fisico, che sono caratteristiche della

sindrome post-EP, fino all'ipertensione polmonare cronica tromboembolica. L'appuntamento di follow-up consente di verificare la presenza di queste condizioni in ciascun paziente e, se presenti, di valutarle prontamente e, se possibile, di trattarle. L'impatto a medio e lungo termine del COVID-19 non è noto, in particolare in pazienti con concomitante EP. Quindi, il monitoraggio e la raccolta di dati durante il follow-up rispetto alla prevalenza dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica e di altre sindromi post-EP, e forse anche di altre sequele ancora non definite, sarà essenziale per la comunità medica per comprendere appieno l'impatto del COVID-19. Per soddisfare questa necessità, il PERT Consortium ha di recente creato un registro COVID-19/EP con lo scopo di identificare le caratteristiche cliniche, le strategie diagnostiche, l'approccio terapeutico e gli esiti a breve e lungo termine di tutti i pazienti con doppia diagnosi di COVID-19 ed EP. Il consorzio gestisce attualmente un database maturo che rappresenta il più grande registro prospettico negli U.S.A. di pazienti con EP. I PERT influenzeranno l'infrastruttura di questo registro esistente non solo raccogliendo le necessarie informazioni per il registro COVID-19/EP, ma anche incrementandolo rapidamente per soddisfare le necessità di questa patologia in rapida ascesa. È importante notare come questo registro sia aperto a qualsiasi struttura che si prenda cura di pazienti con COVID-19 ed EP. Le strutture non necessitano di far parte del PERT Consortium e nemmeno necessitano di avere un PERT, poiché lo scopo di questo registro COVID-19/EP è di fornire un conveniente rapporto pubblico su dati aggregati riguardo le caratteristiche cliniche e gli esiti di pazienti con COVID-19 ed EP al fine di migliorare le nostre conoscenze e di fornire dati che saranno la base per prendere decisioni e migliorare gli esiti.

Linea d'indirizzo

- Il follow-up dei pazienti con COVID-19 ed EP è cruciale per affrontare i problemi riguardo all'anticoagulazione, alle indagini di controllo, alla guarigione e ai sintomi persistenti, al benessere psicologico.
- Quando possibile, le visite di follow-up dovrebbero essere virtuali. Se vi sono sintomi persistenti o sospetto di insufficienza del VD, le visite di follow-up a lungo termine sarebbe opportuno effettuarle di persona.
- Il monitoraggio e la raccolta dei dati ottenuti durante le visite di follow-up aiuteranno la comunità medica a comprendere l'impatto unico della concomitanza di COVID-19 ed EP. Le strutture che assistono pazienti

con COVID-19 ed EP sono incoraggiate a partecipare al registro facoltativo COVID-19/EP del PERT Consortium che fornirà ai medici importanti dati su presentazione, valutazione e gestione dei pazienti con COVID-19 ed EP e aiuterà a trasformare le decisioni in tempo reale e le cure a livello di paziente durante lo svolgimento di questa pandemia.

Il processo decisionale nei pazienti con EP e COVID-19

La valutazione di pazienti con EP e COVID-19 confermato o sospetto dovrebbe essere approfondita, anche riconoscendo che certe indagini potrebbero non essere disponibili a causa di preoccupazioni riguardo alla trasmissione virale in pazienti estremamente compromessi clinicamente che non possano essere spostati. L'assimilazione di tutti i dati disponibili è di importanza capitale. La natura peculiare e complessa della concomitanza di COVID-19 ed EP sottolinea i benefici di un approccio basato su un team multidisciplinare, come un PERT, per facilitare un pronto processo decisionale. Quando disponibile, l'utilizzo di una piattaforma elettronica approvata consente la visualizzazione in tempo reale di tutti i dati (per esempio, esame obiettivo, immagini, valori di laboratorio) da parte di tutti i membri del team di assistenza, senza necessitare il contatto con il paziente, il che riduce non solo l'esposizione, ma anche l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI). I benefici di utilizzare questi strumenti comprendono l'abilità di scambiare informazioni, di visualizzare immagini radiologiche e valori di laboratorio pertinenti e di discutere le opzioni di gestione in tempo reale. Inoltre, l'interconnessione per via telematica dei membri del PERT e/o di altre figure coinvolte consente una risposta rapida e un pronto processo decisionale che sono spesso necessari per questi pazienti con situazioni acute. Quando si decide sulle raccomandazioni, l'input degli esperti da differenti discipline può essere critico in questi pazienti complessi; tuttavia, solo i consulenti coinvolti direttamente nell'assistenza e nelle procedure dovrebbero vedere e visitare il paziente di persona, riducendo così l'esposizione e l'utilizzo di DPI. I consulenti interventisti o chirurghi dovrebbero esaminare il paziente con il minimo contatto personale necessario a ottenere un'approfondita comprensione del caso; tuttavia, la cura del paziente non dovrebbe mai risentire dell'evitamento della visita in prima persona del paziente. Linee di comunicazione permanentemente aperte per condividere i dati del paziente inerenti al PERT riducono la necessità di

ripetute valutazioni personali del paziente. L'aderenza a questi principi richiede un'attenta valutazione caso per caso di ciascun paziente con COVID-19 ed EP.

Linea d'indirizzo

- In tutti i casi di pazienti affetti da COVID-19, l'esposizione dovrebbe essere limitata, senza compromettere la raccolta delle informazioni mediche necessarie a compiere decisioni critiche di gestione basate sulle evidenze.
- Le piattaforme digitali per la condivisione delle informazioni consentono una ridotta esposizione e facilitano il processo decisionale in tempo reale da parte di un team multidisciplinare come un PERT.

Destinazione: sala emodinamica o sala operatoria

Quando è necessario un intervento nei pazienti con EP e COVID-19, il personale della sala emodinamica e della sala operatoria dovrebbe essere mantenuto al minimo richiesto per compiere la procedura in sicurezza e si dovrebbero indossare e poi rimuovere DPI specifici e appropriati. Una programmazione appropriata dovrebbe essere messa in pratica e, quando possibile, il team dovrebbe anticipare e stendere un piano delle risorse (farmaci, strumenti e dispositivi) che saranno potenzialmente necessarie così da velocizzare la procedura e minimizzare la necessità di rifornirsi al momento. Dopo la procedura, la stanza dovrebbe essere sanificata completamente, in accordo con le norme ospedaliere riguardo la prevenzione dell'infezione da COVID-19.

Linea d'indirizzo

- Una pianificazione anticipata attenta e ponderata per le procedure interventistiche e operatorie, in particolare riguardo al personale richiesto e all'attrezzatura, velocizzerà le procedure e minimizzerà l'esposizione dello staff.

Conclusioni

L'attuale era COVID-19 ha complicato la diagnosi, la stratificazione del rischio e il trattamento dei pazienti con EP. L'approccio dei PERT può aiutare significativamente nell'assistere questi pazienti vulnerabili e complicati. Attraverso una discussione clinica multidisciplinare, le valutazioni dei PERT verificano lo stato emodinamico, forniscono una valutazione cardiopolmonare, pesano l'impatto delle comorbidità e definiscono la

miglior gestione dell'anticoagulazione o interventistica. Un'attenta vigilanza e misure speciali sono inoltre richieste nella gestione di tali pazienti per ottimizzare gli esiti, al contempo proteggendo gli altri nello stesso ambiente. Modifiche agli algoritmi precedentemente definiti per la diagnosi e il trattamento dell'EP devono essere prese in considerazione. Mentre impariamo sempre più riguardo al COVID-19, continui aggiustamenti saranno necessari per gestire questa popolazione vulnerabile. Il registro COVID-19 ed EP del PERT Consortium rappresenterà una fonte per tali informazioni.

Perle PERTinenti

Visitate il sito web PERT (www.pertconsortium.org) per l'archivio dei webinar e per quelli in programma, per gli aggiornamenti sulla letteratura, podcast e altre risorse riguardo l'EP. Le informazioni riguardo all'iscrizione al PERT Consortium e al prossimo Annual Scientific Meeting del PERT Consortium 2020, "Pulmonary Embolism - What is known and what we need to know" sono altresì disponibili.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: R. P. R. e C. G. hanno scritto la prima stesura del manoscritto e hanno contribuito all'idea, al disegno, alla creazione delle tabelle, alla revisione critica e all'approvazione finale. R. C., G. A. D., J. S. G., J. H., C. K., R. L., G. M., T. A. M., B. R.-L., T. M. T., V. T., A. S. W. e K. R. hanno contribuito all'idea, alla revisione clinica e all'approvazione finale del manoscritto.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto d'interesse: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: J. S. G. dichiara di essere nel comitato consultivo di Inari Medical e AstraZeneca. C. K. dichiara contributi al suo Istituto da parte di Diagnostica Stago, Siemens Healthcare Diagnostics e Janssen e di essere un consulente per Boston Scientific e EKOS Corp. R. L. dichiara di essere un consulente e di far parte del comitato medico consultivo di Boston Scientific e Medtronic. K. R. dichiara di essere un consulente/nel comitato consultivo scientifico di Access Vascular, Angiodynamics, Philips, Boston Scientific, Surmodics, Janssen, Magneto, Mayo Clinic, BMS/Pfizer, Summa Therapeutics, Thrombolyx; e di ottenere finanziamenti da NIH, Boston Scientific, Gettinge, Intact Vascular; e di avere azioni in Accolade, Access Vascular, Capture Vascular, Contego, Cruzar Systems, Embolitech, Endospan, Eximo, JanaCare, Magneto, Micell, Orchestra, PQ Bypass, Primacea, Silk Road, Shockwave Medical, Summa Therapeutics, Thrombolyx, Valcare. R. P. R. dichiara finanziamenti al suo Istituto da BMS e Janssen ed è un consulente/nel comitato consultivo di BMS, Dova, Janssen e Portola. T. M. T. è un consulente per Medtronic e GE Healthcare. Nessuna dichiarazione (C. G., R. C., G. A. D., J. H., G. M., T. A. M., B. R.-L., V. T., A. S. W.).

Bibliografia

1. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619853037.
2. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-186.

3. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-150.
4. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-2374.
5. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-1424.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
7. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(3):315-330.
8. Rosovsky R, Borges J, Kabrhel C, Rosenfield K. Pulmonary embolism response team: Inpatient structure, outpatient follow-up, and is it the current standard of care? *Clin Chest Med.* 2018;39(3):621-630.
9. Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, et al. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(1):31-40.
10. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
11. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, et al. Diversity in the pulmonary embolism response team model: an organizational survey of the National PERT Consortium Members. *Chest.* 2016;150(6):1414-1417.
12. Barnes G, Giri J, Courtney DM, et al. Nuts and bolts of running a pulmonary embolism response team: results from an organizational survey of the National PERT Consortium members. *Hosp Pract (1995).* 2017;45(3):76-80.
13. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
16. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
17. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002.
18. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e362-e363.
19. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-1163.
20. Chaudhury P, Gadre SK, Schneider E, et al. Impact of multidisciplinary pulmonary embolism response team availability on management and outcomes. *Am J Cardiol.* 2019;124(9):1465-1469.
21. Wright C, Elbadawi A, Chen YL, et al. The impact of a pulmonary embolism response team on the efficiency of patient care in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(2):331-335.
22. Xenos ES, Davis GA, He Q, Green A, Smyth SS. The implementation of a pulmonary embolism response team in the management of intermediate- or high-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(4):493-500.
23. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378(9785):41-48.
24. Frank Peacock W, Coleman CI, Diercks DB, et al. Emergency department discharge of pulmonary embolus patients. *Acad Emerg Med.* 2018;25(9):995-1003.
25. Kabrhel C, Rosovsky R, Baugh C, et al. The creation and implementation of an outpatient pulmonary embolism treatment protocol. *Hosp Pract (1995).* 2017;45(3):123-129.
26. Wells PS, Buller HR. Outpatient treatment of patients with pulmonary embolism. *Semin Vasc Med.* 2001;1(2):229-234.
27. White B, Rosovsky R, Parry BA, Kabrhel C. The outpatient treatment of venous thromboembolism: operational impact and the role of novel anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):846-856.
28. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
29. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-352.
30. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973.
31. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf>. Accessed May 7, 2020.
32. British Thoracic Society. BTS guidance on venous thromboembolic disease in patients with COVID-19. <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/>. Accessed May 7, 2020.
33. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026.
34. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions; version 2.1. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Accessed May 7, 2020.
35. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):72-81.
36. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):937-948.
37. Todoran TM, Giri J, Barnes GD, et al. Treatment of submassive and massive pulmonary embolism: a clinical practice survey from the second annual meeting of the Pulmonary Embolism Response Team Consortium. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;46(1):39-49.
38. Fraisse M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantevefe G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.
39. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098.
40. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128.
41. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: the first autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-686.

Disparità di età e di sesso nell'aderenza alla terapia con CPAP

Sanjay R. Patel, MD; Jessie P. Bakker, PhD; Christy J. Stitt, MS; Mark S. Aloia, PhD; S. Mehdi Nouraei, PhD

PREMESSA: L'efficacia della terapia con CPAP è limitata da una aderenza subottimale. Precedenti studi sull'aderenza alla terapia si sono concentrati sugli uomini di mezza età.

QUESITO DI RICERCA: L'aderenza alla terapia con CPAP varia in base all'età e al sesso?

DISEGNO E METODI DELLO STUDIO: Per valutare l'aderenza nei pazienti che hanno iniziato la terapia CPAP tra novembre 2015 e ottobre 2018 sono stati utilizzati dati di telemonitoraggio da un database fornito dalla ditta produttrice di CPAP. Le analisi sono state limitate ai pazienti statunitensi di età compresa tra i 18 e i 90 anni.

RISULTATI: Su 789.260 pazienti che hanno iniziato la CPAP (età media, 55 ± 14 anni; 58,2% di sesso maschile), l'aderenza complessiva secondo i criteri stabiliti dai US Centers of Medicare & Medicaid Services era del 72,6%, ma variava notevolmente in base all'età e al sesso, dal 51,3% nelle donne tra i 18 e i 30 anni, al 80,6% negli uomini di età compresa tra i 71 e gli 80 anni. L'andamento di utilizzo nei primi 90 giorni ha dimostrato che i gruppi di età più giovane raggiungevano il picco di utilizzo della CPAP entro la seconda notte, con un successivo decremento dell'uso, fino all'abbandono della CPAP, che è stato massimo tra le donne di età compresa tra i 18 e i 30 anni. Al contrario, i pazienti più anziani mostravano un aumento costante nell'utilizzo, impiegando più di una settimana per massimizzare l'impiego, e successivamente dimostravano tempi di riduzione di utilizzo molto più lenti nel tempo. I pazienti più giovani, ma non i più anziani, fanno un uso inferiore della CPAP nei fine settimana rispetto alle notti infrasettimanali.

INTERPRETAZIONE: I tassi di aderenza alla terapia con CPAP variano sostanzialmente in base alle caratteristiche demografiche, con l'aderenza più bassa nelle donne tra i 18 e i 30 anni. L'andamento dell'utilizzo nei primi 90 giorni varia anche sostanzialmente in base all'età e al sesso. Ulteriori studi per comprendere e affrontare le cause di tali differenze saranno cruciali per massimizzare i benefici della terapia con CPAP.

CHEST Edizione Italiana 2020; 4:44-52

PAROLE CHIAVE: aderenza; CPAP; disparità; apnea notturna

ABBREVIAZIONI: CMS = Centers for Medicare & Medicaid Services; DME = attrezzature mediche di lunga durata

AFFILIAZIONI: Dal Center for Sleep and Cardiovascular Outcomes Research (Dr. Patel) e dalla Division of Pulmonary Allergy and Critical Care Medicine (Drs Patel e Nouraei), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; e da Philips Respironics (Drs Bakker e Aloia; Ms Stitt), Monroeville, PA.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo lavoro è stato finanziato da una sovvenzione di Philips Respironics e National Institutes of Health HL127307

CORRISPONDENZA: Sanjay R. Patel MD, 3609 Forbes Ave, 2nd Floor, Pittsburgh, PA 15213; e-mail: patelsr2@upmc.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.2020.07.017>.
CHEST 2021; 159(1):382-389

L'OSA è un disturbo comune che influisce negativamente sulla qualità del sonno e anche sulla vigilanza diurna, con conseguente aumento del rischio di incidenti automobilistici e di malattie cardiovascolari.¹ La CPAP è la più comune terapia utilizzata per il trattamento dell'OSA ed è altamente efficace nella normalizzazione della respirazione, ma i risultati della sua efficacia nel migliorare la salute sono limitati dall'aderenza.

Tra i soggetti in precedenza sottoposti a studi di ricerca, l'aderenza alla terapia con CPAP variava dal 17 al 71%.² La causa di questa eterogeneità non è chiara e le evidenze sono discordanti sul fatto che i fattori demografici come età e sesso influenzino l'aderenza. Una revisione sistematica effettuata su un periodo di 20 anni riporta un utilizzo medio di CPAP di 4,5 ore/notte.³ Tuttavia, questi dati non sono generalizzabili perché tutti i pazienti con CPAP stavano partecipando a studi clinici.

Nel 2008, gli US Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) hanno istituito una politica per cui la copertura a lungo termine con CPAP viene negata

se i pazienti, entro i primi 90 giorni, non raggiungono un livello di aderenza nell'utilizzo ≥ 4 ore nel 70% delle notti in un periodo di 30 giorni consecutivi. Questa politica è stata successivamente adottata dalla maggior parte delle compagnie assicurative private statunitensi, inducendo i fornitori di apparecchiature mediche durevoli (DME) a implementare diffusamente il telemonitoraggio dell'aderenza alla CPAP con rapida risoluzione dei problemi per raggiungere le soglie di aderenza imposte dai CMS. Dati recenti da un ampio studio di coorte suggeriscono che il 74,6% dei pazienti, che hanno iniziato la terapia con CPAP, ora soddisfa i criteri di aderenza ai CMS.⁴ Come l'aderenza alla terapia vari nei gruppi con differenti caratteristiche demografiche rimane poco chiaro. L'obiettivo di questo studio consiste nel comprendere la distribuzione dell'aderenza alla CPAP in una popolazione clinica di pazienti che iniziano CPAP negli Stati Uniti al giorno d'oggi, valutando anche il modo in cui l'adesione varia in base all'età e al sesso.

Metodi

Il nostro campione è costituito da individui che erano stati registrati in un grande registro elettronico di pazienti in terapia con CPAP, Encore Anywhere (Philips Respironics). I dati demografici sono stati inseriti dalla società fornitrice di DME che ha preso in carico ciascun paziente. Abbiamo limitato le nostre analisi ai pazienti che hanno iniziato a utilizzare una macchina Philips tra il 1° novembre 2015 e 31 ottobre 2018, questo perché, durante tale lasso temporale, le aziende fornitrici di DME utilizzavano regolarmente Encore Anywhere come standard terapeutico per monitorare tutti i pazienti. Per quanto possibile, abbiamo escluso coloro che avevano precedentemente utilizzato la pressione positiva delle vie aeree risultando in una doppia registrazione del medesimo soggetto. Abbiamo limitato la popolazione in studio ai soggetti che sono stati gestiti con CPAP fissa o auto-titolante, in modo da evitare l'inclusione di pazienti con malattie diverse dall'OSA. Abbiamo incluso solo i pazienti con almeno 30 secondi di utilizzo per evitare l'inclusione di account creati a titolo dimostrativo o per errore. Abbiamo inoltre limitato la popolazione in studio a quei pazienti che avevano data di nascita, sesso e codice postale validi, e abbiamo ristretto la ricerca alle persone di età compresa tra i 18 e i 90 anni con codice postale all'interno dei 50 Stati degli Stati Uniti più il Columbia District.

Un set di dati privi di identificativo è stato generato da Philips e trasmesso all'Università di Pittsburgh per l'analisi statistica. Data la natura non identificata del set di dati, la commissione di revisione dell'Università di Pittsburgh ha ritenuto che questa ricerca fosse esente dalla valutazione da parte del comitato di revisione della ricerca su soggetti umani.

L'utilizzo notturno è stato utilizzato per calcolare l'aderenza media nei primi 90 giorni e per determinare se ogni individuo avesse soddisfatto i criteri di aderenza stabiliti dai CMS. I dati con utilizzo mancato sono stati inseriti come 0 ore. È stato valutato l'andamento settimanale suddividendo i dati di utilizzo a seconda del giorno della settimana. L'età è

stata suddivisa per decennio e il sesso come maschio e femmina. I livelli medi di aderenza e la proporzione di soggetti che soddisfano le soglie minime di aderenza sono stati stimati per ogni fascia di età e per sesso e i risultati sono stati standardizzati a seconda della distribuzione complessiva del sesso per ogni fascia di età e alla distribuzione complessiva dell'età per ciascun sesso.⁵

I dati relativi all'aderenza sono stati calcolati per ogni individuo e successivamente è stata eseguita una regressione lineare con effetto misto per valutare l'impatto dell'età e del sesso sui livelli medi di aderenza, considerando il fornitore di DME come effetto di randomizzazione. Allo stesso modo, è stata utilizzata la regressione logistica con effetto misto per valutare l'impatto dell'età e del sesso sul raggiungimento dell'aderenza alla terapia con CPAP secondo i criteri dei CMS, con il fornitore DME come un effetto casuale. Per valutare questo effetto casuale abbiamo usato lo stimatore di varianza sandwich perché esso ha solidità nell'analisi distributiva.⁶ Per i dati temporali è stato utilizzato un modello a più livelli per modellizzare l'utilizzo quotidiano in funzione del giorno della settimana, raggruppando per individuo per tenere conto della correlazione all'interno dello stesso soggetto. L'effetto della variazione è stato misurato sia valutando l'entità dei termini di interazione dell'età e del sesso e dell'età con il giorno della settimana sia conducendo una analisi stratificata per età, sesso e giorno della settimana. Sono stati utilizzati rapporti di verosimiglianza per provare (formalmente) la significatività statistica di interazione confrontando modelli con e senza termini di interazione. Poiché la quantità di dati demografici varia notevolmente in base al fornitore di DMA, sono state condotte analisi di sensibilità escludendo quei pazienti i cui fornitori DMA avessero ottenuto meno del 10% dei dati relativi alla data di nascita, sesso o codice postale. Data la dimensione molto ampia del campione, ci siamo concentrati sulla dimensione dell'effetto e intervallo di confidenza (CI) piuttosto che sul p value nell'interpretazione delle differenze.⁷ Tutte le analisi sono state condotte con Stata 16.0 (StataCorp; College station, TX).

Risultati

Dal 1° novembre 2015 al 31 ottobre 2018, 1.666.927 pazienti negli Stati Uniti hanno avuto un primo identificativo nel database di Encore per l'utilizzo di

CPAP di almeno 30 secondi. Di questi, 161.859 profili sono stati esclusi perché vi erano dati mancanti sull'età o essa non rientrava nei criteri di inclusione, mentre 521.585 sono stati esclusi a causa di mancanza di dati

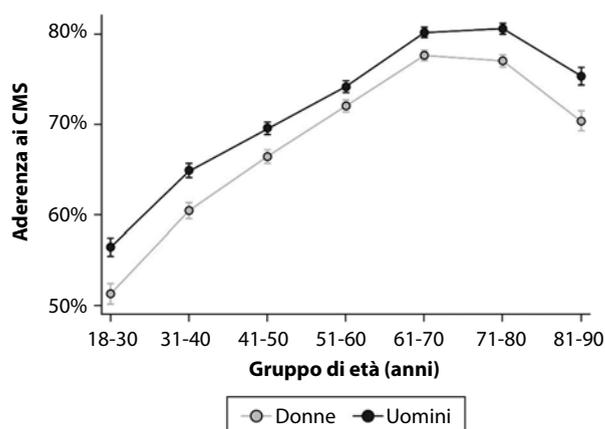


Figura 1 – Tassi di aderenza alla CPAP per età e sesso. Percentuale di pazienti che soddisfano i criteri dei CMS (4 o più ore di utilizzo per notte nel 70% delle notti in un periodo di 30 giorni consecutivi entro i primi 90 giorni) per la copertura assicurativa dell'utilizzo di CPAP a lungo termine suddiviso per fascia di età e separatamente per donne e uomini. Le barre di errore mostrano CI al 95%. I risultati visualizzati sono l'output di modelli di regressione logistica a effetti misti che tiene conto del fornitore di apparecchiature mediche di lunga durata. CMS = Centers for Medicare & Medicaid Services.

sul sesso e 194.223 per mancanza o invalidità del codice postale. Pertanto, in questa analisi sono stati inclusi i dati di 789.260 pazienti assistiti da 1.523 fornitori di DME. L'età media (DS) di questo campione era di 55 (14) anni con il 58,3% di sesso maschile. L'analisi di sensitività si è focalizzata su 221.471 pazienti provenienti da 323 fornitori di DME in cui il tasso di dati demografici mancanti era inferiore al 10% (la mancanza media di questi fornitori era del 4,3%).

Nel complesso, l'utilizzo notturno medio (DS) di CPAP a 7 giorni e 90 giorni era di 4,8 (2,6) ore e 4,7 (2,6) ore rispettivamente. Il 72,6% dei pazienti ha soddisfatto i criteri dei CMS. Tra i pazienti assistiti da fornitori DME con tassi bassi di dati demografici mancanti, il tasso di aderenza ai CMS è stato del 73,7%.

La Figura 1 mostra la percentuale di pazienti che raggiungono i criteri di aderenza ai CMS in funzione dell'età e del sesso, con tassi di aderenza che vanno dall'80,6% negli uomini con età compresa tra i 71 e gli 80 anni, al 51,3% nelle donne di 18-30 anni. La percentuale di soggetti che soddisfano i criteri di adesione ai CMS aumenta sostanzialmente dal 54,7% in quelli di età compresa tra i 18 e i 30 anni al 79,0% in quelli di età tra i 61 e i 70 anni e poi scende leggermente al 73,1% nei soggetti di età compresa tra gli 81 e i 90 anni. Nelle analisi normalizzate per età, la percentuale di donne che raggiunge l'aderenza ai criteri dei CMS è stata inferiore a quella degli uomini (71,3% contro 73,2%). Questa differenza è presente in tutte le età,

ma risulta più evidente nelle età più giovani ($p < 0,001$ per l'interazione età-sesso). Tra 51 e 60 anni la differenza assoluta di raggiungimento dell'aderenza ai CMS è stata in percentuale del 2,2% (72,0% nelle donne vs 74,2% negli uomini) ma in quelli più giovani con età inferiore ai 30 anni la differenza assoluta è stata del 5,2% (51,3% nelle donne vs 56,5% negli uomini). Nell'analisi di sensitività è stato osservato un modello di aderenza molto simile per età, sesso e interazione età-sesso (e-Fig. 1), in cui la differenza rispetto al sesso nelle persone che raggiungono l'aderenza ai criteri dei CMS in età compresa tra i 51 e i 60 anni è stata in percentuale del 2,1% (73,4% nelle donne vs 75,5% negli uomini) rispetto al 9,3% in quelli di età inferiore ai 30 anni (50,7% in donne vs 60,0% negli uomini).

Anche le ore medie di utilizzo della CPAP variano notevolmente in base all'età e al sesso, con una media notturna nei 90 giorni compresa tra 5,4 ore in uomini di età compresa tra i 71 e gli 80 anni a 3,4 ore nelle donne di età compresa tra i 18 e i 30 anni (Fig. 2). L'uso medio notturno della terapia con CPAP si è sviluppato dai 7 giorni iniziali ai 90 giorni con andamenti sostanzialmente diversi per età e sesso. Nei primi 7 giorni sia i gruppi più giovani che quelli con età avanzata avevano un uso notturno di CPAP inferiore rispetto a quelli di età compresa tra i 61 e i 70 anni. Oltre 90 giorni, tuttavia, le differenze fra il gruppo di età tra i 61 e i 70 anni e i gruppi di età più avanzata sono diminuite, suggerendo che quelli di età superiore ai 70 anni impiegano più di una settimana per diventare pienamente competenti nell'uso della CPAP. Al contrario, il ridotto utilizzo nei gruppi di età più giovane nei primi 7 giorni è ulteriormente diminuito nel tempo, portando a differenze

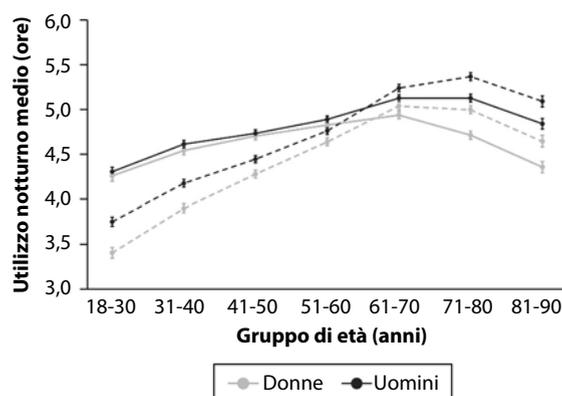


Figura 2 – Evoluzione dell'uso della CPAP da 7 a 90 giorni per età e sesso. Utilizzo medio della CPAP (ore/notte) suddiviso per fasce di età separatamente per uomini e donne nei primi 7 (linea continua) e 90 giorni (linea tratteggiata). Le barre di errore mostrano CI al 95%. I risultati visualizzati sono l'output di modelli di regressione lineare a effetti misti che tiene conto del fornitore di apparecchiature mediche di lunga durata.

a 90 giorni ancora maggiori rispetto alle persone di età compresa tra i 61 e i 70 anni. Nei primi 7 giorni, le differenze per il parametro sesso nell'uso erano minime fino all'età di 60 anni, ma nei gruppi di età più avanzata, le donne avevano un utilizzo della CPAP sostanzialmente più basso rispetto agli uomini (4,4 ore nelle donne vs 4,8 ore negli uomini tra 81 e 90 anni). Entro 90 giorni, sia le donne che gli uomini più anziani hanno migliorato l'uso, sebbene la disparità nel criterio sesso sia persistente (tra 81 e 90 anni l'uso medio nei 90 giorni era di 4,6 ore nelle donne vs 5,1 ore negli uomini). Al contrario, tra i gruppi più giovani, dove a 7 giorni esistevano solo piccole differenze legate al sesso, entro 90 giorni c'era un divario crescente tra donne e uomini. Tra 18 e 30 anni, l'uso medio a 7 giorni era di 4,3 ore sia nelle donne che negli uomini, mentre l'uso medio a 90 giorni era di 3,4 ore nelle donne contro 3,8 ore negli uomini.

Per comprendere meglio le differenze demografiche nell'utilizzo della CPAP, abbiamo anche esplorato la proporzione di scarsamente aderenti (< 1 ora/notte), che rappresenta le persone che abbandonano effettivamente la CPAP. È stata osservata una forte relazione a forma di U tra le età nella probabilità di essere un basso aderente a 90 giorni, con il rischio più basso tra 61 e 70 anni (e-Fig. 2). Le giovani donne, in particolare, avevano maggiori probabilità di avere una bassa adesione (25,2% delle donne di età compresa tra i 18 e i 30 anni a 90 giorni) e, in generale, la disparità tra i sessi nell'aver una bassa adesione era maggiore a entrambe le estremità dello spettro d'età.

La Figura 3 mostra l'uso notturno della CPAP nei primi 90 giorni a seconda dell'età e del sesso. In quelli di età inferiore ai 60 anni, l'uso di CPAP aumenta rapidamente, raggiungendo un picco di utilizzo entro la seconda notte e poi decrescendo con un profilo concavo. Il decadimento più rapido è stato osservato nelle donne di età compresa tra i 18 e i 30 anni. Nei gruppi di età più avanzata, la traiettoria di utilizzo della CPAP ha un profilo convesso, aumentando più gradualmente rispetto ai gruppi di età più giovane e raggiungendo un picco di utilizzo fino a una settimana dopo l'inizio, e poi declinando molto più gradualmente rispetto ai gruppi di età più giovani. Il calo osservato nell'uso notturno tra il giorno 7 e il giorno 90 variava da 1,4 ore (95% CI, 1,4-1,5) nelle donne di età compresa tra i 18 e i 30 anni a solo 0,4 ore (95% CI, 0,3-0,5) nelle donne di età compresa tra gli 81 e i 90 anni.

La Figura 4 mostra la proporzione di individui in ogni categoria di età e sesso senza l'uso di CPAP ogni notte nei primi 90 giorni. In tutti i gruppi si verifica nel tempo un aumento costante dell'abbandono della CPAP, ma il tasso di aumento del mancato utilizzo varia considerevolmente, essendo più elevato nelle fasce di età più giovani. Inoltre, la disparità tra donne e uomini nell'andamento della curva è molto maggiore anche nelle età più giovani. Solo il 44,8% delle donne di età compresa tra i 18 e i 30 anni ha acceso la propria macchina CPAP entro il giorno 90.

L'uso della CPAP è stato inferiore nei fine settimana rispetto ai giorni feriali nei primi 90 giorni, con un utilizzo più elevato la domenica sera e un utilizzo più

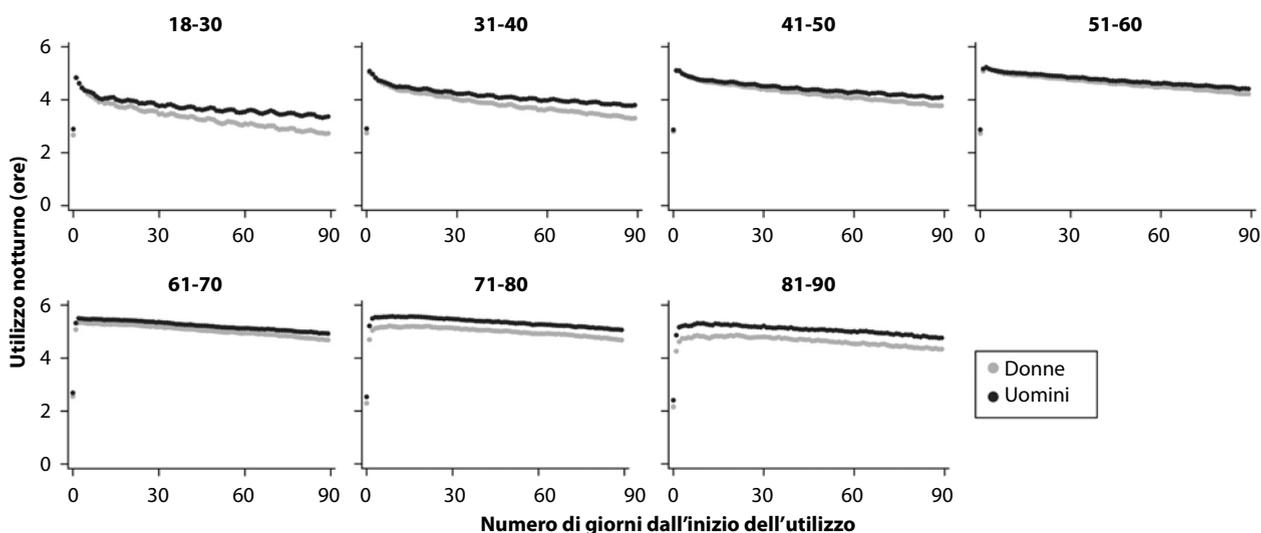


Figura 3 – Utilizzo medio notturno di CPAP nei primi 90 giorni per età e sesso. Uso notturno (ore) di CPAP nei primi 90 giorni in ciascuna categoria di età e sesso. I risultati visualizzati non sono aggiustati.

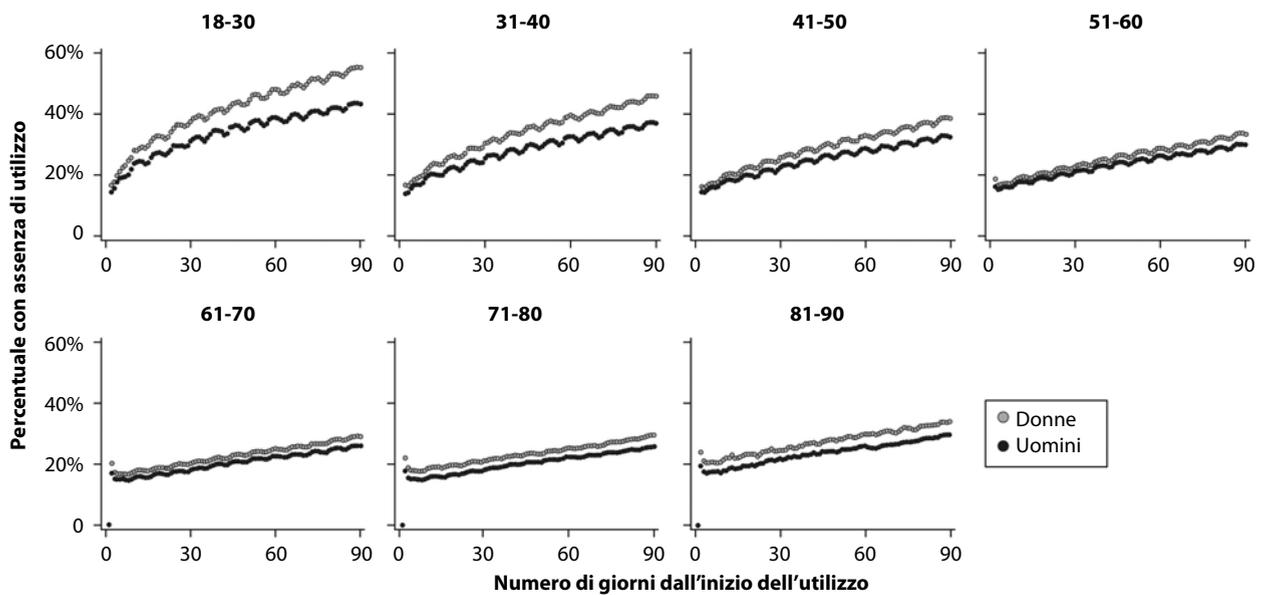


Figura 4 – Non utilizzo della CPAP nei primi 90 giorni suddivisi per età e sesso. Percentuale senza utilizzo di CPAP nei primi 90 giorni in ciascuna categoria di età e sesso. I risultati visualizzati non sono aggiustati.

basso il venerdì sera (Figura 5). Questi effetti variavano significativamente in base all'età ($p < 0,001$ per l'interazione età per giorno della settimana), il che è evidente anche osservando il modello smerlato nelle Figure 3 e 4, che risulta più pronunciato nei soggetti di età compresa tra i 18 e i 30 anni e diventa gradualmente meno evidente con l'aumentare dell'età. Non c'era praticamente alcuna variazione durante la settimana tra le persone di età superiore ai 60 anni. Al contrario, tra le persone di età compresa tra i 18 e i 30 anni, l'utilizzo variava dalle

3,7 ore del martedì alle 3,4 ore del sabato. Gli effetti del fine settimana erano simili nelle donne e negli uomini. Un modello simile è stato osservato per la probabilità di non utilizzo della CPAP, che variava dal 33,6% il martedì sera al 40,6% il sabato sera nei soggetti di età compresa tra i 18 e i 30 anni (Figura 6). Questi modelli erano praticamente identici nelle analisi di sensibilità che si limitavano a quei fornitori di DME con bassi tassi di dati mancanti (e-Fig. 3, 4).

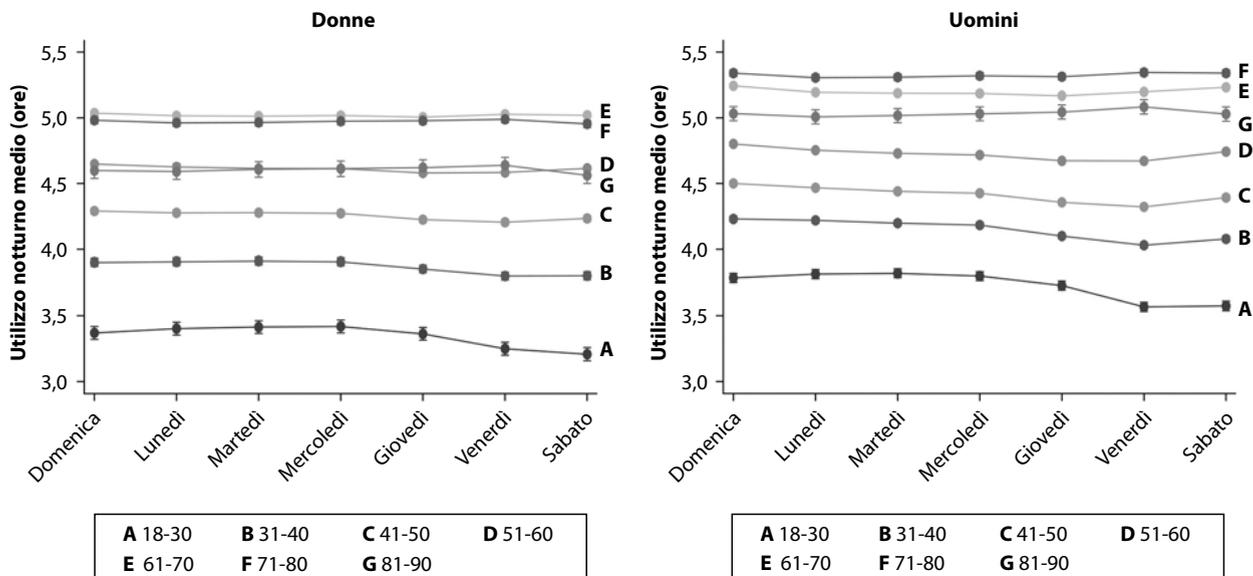


Figura 5 – Utilizzo medio notturno di CPAP per giorno della settimana. Utilizzo medio notturno (ore) di CPAP nei primi 90 giorni suddiviso per giorno della settimana e stratificato per età e per sesso. Le barre di errore mostrano CI al 95%. I risultati visualizzati sono stime di modello che tengono conto del gruppo di appartenenza del soggetto.

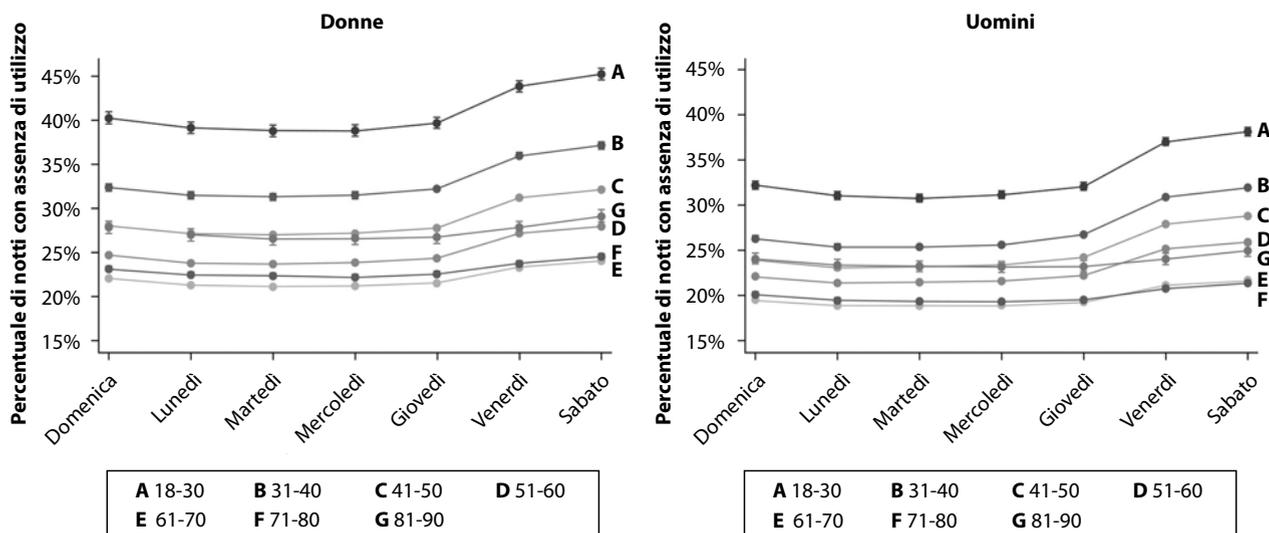


Figura 6 – Non utilizzo di CPAP per giorno della settimana. Percentuale di notti in cui la CPAP non è stata utilizzata nei primi 90 giorni per giorno della settimana stratificata per età e per sesso. Le barre di errore mostrano CI al 95%. I risultati visualizzati sono stime di modello che tengono conto del gruppo di appartenenza del soggetto.

Discussione

In questa analisi condotta su un campione di 789.260 pazienti abbiamo riscontrato che l'aderenza alla CPAP durante i primi 90 giorni di terapia è estremamente variabile a seconda del sesso e dell'età dei pazienti, con un minimo del 51,3% tra le donne di età compresa tra i 18 e i 30 anni fino all'80,3% tra gli uomini di età compresa tra i 71 e gli 80 anni. Date le polizze di copertura assicurativa relative alla CPAP, ciò suggerisce che la percentuale di giovani donne cui viene negata la terapia con CPAP a lungo termine è più del doppio rispetto agli uomini più anziani.

Abbiamo osservato con interesse come il comportamento nell'utilizzo durante i primi 90 giorni sia variabile in accordo alle caratteristiche demografiche del campione. I gruppi di pazienti di età più giovane raggiungono rapidamente la loro massima capacità di utilizzo della CPAP alla seconda notte per poi andare incontro a un rapido declino. In modo opposto, i pazienti più anziani hanno bisogno fino a una settimana per raggiungere un utilizzo regolare del presidio e da allora l'utilizzo diviene costante con minime variazioni nell'arco dei 90 giorni. Precedenti studi di ricerca riguardo a come l'aderenza alla terapia con CPAP si modifichi a seconda dell'età dei pazienti hanno riportato risultati non univoci.⁸⁻¹⁰ Questi studi sono stati condotti in popolazioni selezionate con pazienti afferenti a centri accademici con un campione numericamente limitato. Lo studio con la numerosità maggiore (4.281 pazienti), prima di quello qui presentato, è stato condotto in Germania in più centri e ha riscontrato un'elevata aderenza a lungo ter-

mine tra i pazienti di età maggiore ai 60 anni, ma non ha esaminato l'andamento nel tempo.¹¹

La nostra attuale comprensione dell'aderenza alla CPAP suggerisce che la suddetta aderenza può essere concepita come un'interazione tra autoefficacia, aspettativa nei confronti del trattamento e percezione del rischio.¹² Una delle possibili cause che spiegano la ridotta aderenza alla CPAP tra i pazienti più giovani è lo scarso utilizzo durante il fine settimana e durante le notti feriali. La variabilità tra i pazienti più giovani potrebbe essere correlata alla tipologia di impiego dei soggetti, mentre individui in pensione hanno orari di riposo più regolari durante la settimana. Poiché gli adulti in attività lavorativa hanno maggiore probabilità di dormire più a lungo durante il fine settimana, si potrebbe ipotizzare che l'uso della CPAP sia più protratto nel fine settimana; ciononostante, è stato riscontrato un risultato opposto. Ciò suggerisce che l'equilibrio decisionale riguardante l'utilizzo della CPAP si sposta sostanzialmente verso la minor aderenza nei fine settimana nei gruppi di età più giovane. Le possibili ragioni di questo cambiamento risiedono nell'importanza attribuita alla socializzazione e allo stare fuori fino a tardi nei fine settimana, con il risultato di non avere un orario e una routine regolare nell'andare a letto, dormire fuori casa e aumentare l'intimità del partner nel fine settimana.

Allo stesso modo, l'equilibrio decisionale riguardo l'uso della CPAP può differire a causa delle differenze di età in presenza di un compagno di letto che incoraggi il paziente. I gruppi di età più giovane hanno una maggiore probabilità di intraprendere relazioni meno stabili,

in cui l'utilizzo della CPAP notturna può rappresentare motivo di imbarazzo. Al contrario, i pazienti più anziani hanno maggiori probabilità di avere relazioni stabili con un partner che è di supporto e incoraggia l'uso della CPAP.¹³ Suddetto supporto relazionale può andare poi perduto nei più anziani dove è maggiore l'incidenza di vedovi. Un'ulteriore possibilità che spieghi la riduzione nell'utilizzo della CPAP tra i pazienti di età più avanzata è la difficoltà nell'utilizzo o nella cura dello strumento tecnico. Nel presente studio abbiamo riscontrato che il picco di massimo utilizzo della CPAP avviene molto più tardi nei pazienti più anziani, ciò supporta l'ipotesi che i pazienti di età più avanzata possano avere una minore autoefficacia con l'uso della CPAP, impiegando più tempo a padroneggiare la tecnologia di un moderno dispositivo per effettuare la CPAP. È possibile che la scarsa correlazione tra OSA e sonnolenza nei pazienti di età avanzata¹⁴ possa comportare una diminuzione della risposta sintomatica alla terapia con CPAP, determinando così una riduzione del beneficio soggettivo come conseguenza dell'uso continuativo. Inoltre, non solo può differire l'effettiva risposta in termini di sintomatologia, ma anche le aspettative riguardo i risultati della terapia possono differire a seconda dell'età dei pazienti. Nella misura in cui i medici incentrano i benefici del trattamento intorno alla riduzione della sonnolenza o ad altri sintomi che sono più salienti per gli uomini di mezza età, le aspettative sui benefici che si possono ottenere dalla CPAP possono variare ampiamente in base all'età e al sesso e contribuire alle differenze di aderenza osservate.

Oltre alle differenze nell'aderenza a seconda dell'età, abbiamo riscontrato una riduzione di aderenza di modesta entità, ma costante tra le donne rispetto agli uomini a prescindere dall'età, ma questa differenza è stata amplificata agli estremi dell'età. È interessante notare come l'andamento temporale di questa disparità tra i sessi vari anche in base all'età. Nei soggetti di età inferiore ai 30 anni, le donne hanno tassi di utilizzo quasi identici a quelli degli uomini durante la prima settimana, ma il loro utilizzo diminuisce molto più rapidamente di quello per gli uomini nel tempo. Questo calo più marcato è associato anche a una percentuale maggiore di abbandono dell'utilizzo della CPAP tra le giovani donne. Lo schema di utilizzo osservato nei soggetti di età superiore ai 70 anni è molto diverso. Le donne riducono sostanzialmente l'utilizzo della CPAP nella prima settimana e questa disparità rimane invariata fino ai 90 giorni.

Studi precedenti non hanno individuato una simile differenza nell'utilizzo della CPAP a seconda del sesso

dei pazienti.⁸⁻¹⁰ Tali risultati possono essere attribuiti alla relativa ridotta dimensione campionaria degli studi e al fatto che gli stessi hanno indagato una fascia di età ristretta e incentrata sulla popolazione di mezza età. Al contrario i nostri dati suggeriscono che la disparità tra i sessi è amplificata nelle fasce di età estreme.

Tuttavia, il più grande studio condotto per analizzare le differenze nell'utilizzo della CPAP, a seconda del sesso dei pazienti, ha riscontrato una simile riduzione nell'aderenza tra la popolazione femminile rispetto alla popolazione maschile.¹¹ Le ragioni sottostanti a tale disparità a seconda del sesso dei pazienti non possono essere completamente chiarite da questa analisi, ma una serie di spiegazioni possibili può essere formulata. Nella misura in cui l'OSA è vista come una malattia maschile, le donne possono avere una maggiore riluttanza a riconoscere la malattia e quindi potrebbero accettare meno il trattamento. Le aspettative della società che pongono una maggiore enfasi sull'aspetto esteriore della donna possono incidere negativamente sull'equilibrio decisionale per le donne facendole accettare meno un trattamento che potrebbe essere visto come poco attraente. La preoccupazione per il cambio di immagine mentre si indossa la CPAP è stata identificata come una barriera all'aderenza alla CPAP.¹⁵ Sfide specifiche legate all'uso della CPAP, come la claustrofobia, possono essere più comuni nelle donne rispetto agli uomini.¹⁶ Un'altra possibilità è che i sintomi più comunemente associati all'OSA nelle donne, come insonnia e affaticamento, possano essere meno responsivi alla terapia CPAP, impedendo il feedback positivo dovuto alla risoluzione dei sintomi. Ancora una volta, questa differenza nei sintomi può anche portare a differenze nelle aspettative di risultato se i medici inquadrano i benefici del trattamento intorno ai sintomi più propriamente maschili. Anche le differenze nella fisiopatologia dell'OSA possono spiegare i nostri risultati, perché il fenotipo dell'OSA differisce in base al sesso, con le donne che non solo tendono ad avere una gravità inferiore misurato come indice di apnea-ipopnea, ma anche una maggiore evidenza di una malattia con predominanza di movimenti oculari rapidi e un maggiore numero di eventi di limitazione di flusso che non soddisfano i criteri standard per il conteggio di eventi di ipopnea.^{17,18} Queste differenze possono portare a una disparità nella capacità dei medici di identificare le impostazioni CPAP ottimali per normalizzare la respirazione durante il sonno nelle donne, nonché a differenze nell'efficacia degli algoritmi di auto-titolazione.¹⁹

Un riscontro rilevante dello studio da noi condotto è stato che le donne costituiscono oltre il 40% del totale della popolazione dei pazienti a cui è stata data indicazione all'utilizzo della CPAP in questo ampio database. Questa è una distribuzione del sesso molto più equilibrata rispetto a quella riportata in studi su pazienti inviati per la valutazione clinica condotti circa 20-30 anni fa,^{20,21} ciò suggerisce che i tentativi di aumentare la consapevolezza dei medici sull'esistenza dell'OSA nelle donne sono stati efficaci. Sfortunatamente, l'aderenza subottimale della popolazione femminile determina probabilmente il persistere di una disparità nell'efficacia del trattamento relativamente ai danni provocati dall'OSA.

I nostri risultati forniscono nuove informazioni sull'epidemiologia dell'aderenza alla CPAP identificando i gruppi demografici che hanno tassi di adesione sistematicamente più bassi. Questi gruppi, cioè i giovani, gli anziani e le donne, sono stati tradizionalmente sotto-rappresentati nella ricerca relativa all'OSA e all'aderenza alla CPAP. Questo lavoro evidenzia la necessità di comprendere le sfide specifiche che questi gruppi devono affrontare e sviluppare strategie progettate per superare tali ostacoli. Per esempio, il forte calo dell'uso della CPAP nei pazienti più giovani suggerisce che gli interventi per aumentare la motivazione devono avvenire quasi immediatamente dopo l'inizio della terapia. Allo stesso modo, il riscontro di una ridotta aderenza nei fine settimana tra i pazienti più giovani suggerisce che gli interventi indirizzati a risolvere dei problemi che operino solo nei giorni feriali hanno meno probabilità di essere efficaci in questa fascia di età. Proprio come gli interventi comportamentali per la perdita di peso includono strategie specifiche per affrontare le sfide del mangiare fuori casa,²² gli interventi comportamentali per l'utilizzo della CPAP possono trarre beneficio affrontando esplicitamente le sfide relative all'aderenza alla terapia quando si esce.

Il livello complessivo di aderenza osservato in questo studio corrisponde in maniera esatta a quello riportato in un'ampia coorte nazionale studiata contemporaneamente.⁴ Un'aderenza con tassi superiori al 70% contrasta sostanzialmente con i dati riscontrati in studi relativi a periodi precedenti. Un'analisi pubblicata recentemente ha riportato un tasso di aderenza ai CMS di solo il 43% tra i pazienti che hanno iniziato la terapia a pressione positiva delle vie aeree tra il 2000 e il 2016.²³ In quel periodo, antecedente o contemporaneo all'istituzione e all'applicazione dei requisiti di adesione CPAP da parte dei CMS e quindi l'adozione degli stessi da parte delle

assicurazioni private. Inoltre, prima del 2015, l'uso del monitoraggio da remoto non era una pratica diffusa, con molti fornitori di DME che riservavano questa tecnologia solo a pazienti ad alto rischio, creando così una selezione nel monitoraggio con una maggiore probabilità di misurare tassi di aderenza ridotti.

Sebbene ci siano molti punti di forza in questo lavoro, inclusa la vasta popolazione rappresentativa a livello nazionale che consente un'adeguata valutazione di sottogruppi relativamente piccoli, è necessario sottolineare anche i limiti. Il principale è rappresentato dalle informazioni limitate riguardanti fattori come gravità della malattia, sintomi, precedenti trattamenti OSA, chirurgia, etnia e stato socioeconomico che possono influire sull'aderenza alla CPAP. Ulteriori studi che incrocino dati derivati dalle cartelle cliniche elettroniche con i set di dati CPAP consentirebbero una comprensione più completa dei fattori associati all'aderenza. Inoltre, i nostri risultati sono limitati ai pazienti trattati con dispositivi provenienti da un'unica casa produttrice, anche se va sottolineato che un recente rapporto sull'adesione a 90 giorni di un produttore concorrente ha riportato tassi di adesione molto simili.⁴ Inoltre, le nostre analisi sono state limitate ai primi 90 giorni di utilizzo della CPAP, ciò è dovuto al fatto che questo lasso temporale corrisponde ai criteri dei CMS per la determinazione della copertura assicurativa a lungo termine. La modellizzazione dell'andamento dell'aderenza su periodi di tempo estesi sarebbe utile per comprendere i fattori maggiormente predittivi in riferimento all'aderenza a lungo termine, ma questo va oltre lo scopo di questa analisi. Sebbene esista un potenziale bias di selezione rispetto alla porzione di soggetti di cui non siano stati registrati i dati demografici, questa mancanza è attribuibile alle procedure in atto da parte del fornitore di DME piuttosto che a fattori individuali legati al paziente, riducendo così il potenziale di bias a meno che i fornitori di DME non forniscano dispositivi a differenti fasce demografiche. In effetti, le nostre analisi di sensibilità limitate a quei fornitori di DME con dati mancanti minimi dimostrano gli stessi andamenti generali, confermando quindi la robustezza dei dati.

In sintesi, i tassi di adesione a breve termine alla CPAP variano ampiamente in base all'età e al sesso, con i tassi più bassi osservati nelle giovani donne. Durante le prime settimane si osservano differenze sostanziali nell'andamento dell'utilizzo per classe di età e per sesso di appartenenza, suggerendo la necessità di interventi individualizzati per massimizzare l'aderenza.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: S. R. P. ha ideato lo studio. S. M. N. ha eseguito l'analisi statistica. S. R. P. ha redatto la prima stesura del manoscritto. M. S. A., J. P. B. e C. J. S. sono stati coinvolti nella progettazione dello studio, nell'interpretazione dei dati e nella preparazione del manoscritto. Tutti gli autori hanno esaminato criticamente la bozza iniziale fornendo quindi importanti contenuti intellettuali e infine hanno letto e approvato la versione finale. S. R. P. e S. M. N. hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e si assumono la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza dell'analisi dei dati.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interesse: Gli autori hanno riferito a CHEST quanto segue: S. R. P. ha ricevuto finanziamenti tramite la propria università da Bayer Pharmaceuticals, Philips Respironics e Respicardia. J. P. B., C. J. S. e M. S. A. sono dipendenti di Philips Respironics. Nessuna dichiarazione (S. M. N.).

Ruolo dello sponsor: Questo lavoro è stato finanziato da una sovvenzione di Philips Respironics e del National Institutes of Health (NIH) HL127307. Philips Respironics ha raccolto i dati utilizzati in questo rapporto come parte delle sue operazioni commerciali, ma non è stata coinvolta nella progettazione dello studio, nell'interpretazione dei dati, nella preparazione del manoscritto o nella decisione di inviare il manoscritto per la pubblicazione. I Dottori Aloia, Bakker e Stitt, tutti dipendenti di Philips Respironics, sono stati coinvolti nella progettazione dello studio, nell'interpretazione dei dati e nella preparazione del manoscritto. Philips Respironics ha revisionato e approvato il manoscritto finale prima della pubblicazione. NIH non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati o nella preparazione del manoscritto.

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

Bibliografia

1. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-1449.
2. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-178.
3. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45(1):43.
4. Cistulli PA, Armitstead J, Pepin JL, et al. Short-term CPAP adherence in obstructive sleep apnea: a big data analysis using real world data. *Sleep Med*. 2019;59:114-116.
5. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Stratification for confounding—part 2: direct and indirect standardization. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(4):c322-c325.
6. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. 1986;42(1):121-130.
7. 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.
8. Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest*. 2002;121(2):430-435.
9. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome: a Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med*. 2001;2(3):225-232.
10. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep*. 2007;30(3):320-324.
11. Woehrle H, Graml A, Weinreich G. Age- and gender-dependent adherence with continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Med*. 2011;12(10):1034-1036.
12. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Self-efficacy in sleep apnea: instrument development and patient perceptions of obstructive sleep apnea risk, treatment benefit, and volition to use continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2003;26(6):727-732.
13. Gentina T, Bailly S, Jounieux F, et al. Marital quality, partner's engagement and continuous positive airway pressure adherence in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2019;55:56-61.
14. Morrell MJ, Finn L, McMillan A, Peppard PE. The impact of ageing and sex on the association between sleepiness and sleep disordered breathing. *Eur Respir J*. 2012;40(2):386-393.
15. Ye L, Antonelli MT, Willis DG, Kayser K, Malhotra A, Patel SR. Couples' experiences with continuous positive airway pressure treatment: a dyadic perspective. *Sleep Health*. 2017;3(5):362-367.
16. Edmonds JC, Yang H, King TS, Sawyer DA, Rizzo A, Sawyer AM. Claustrophobic tendencies and continuous positive airway pressure therapy non-adherence in adults with obstructive sleep apnea. *Heart Lung*. 2015;44(2):100-106.
17. Anttalainen U, Tenhunen M, Rimpila V, et al. Prolonged partial upper airway obstruction during sleep: an underdiagnosed phenotype of sleep-disordered breathing. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:31806.
18. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1465-1472.
19. McArdle N, King S, Shepherd K, et al. Study of a novel APAP algorithm for the treatment of obstructive sleep apnea in women. *Sleep*. 2015;38(11):1775-1781.
20. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1988;93(1):104-109.
21. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):722-726.
22. Diabetes Prevention Program Research G. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2165-2171.
23. Pandey A, Mereddy S, Combs D, et al. Socioeconomic inequities in adherence to positive airway pressure therapy in population-level analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2).

Associazione fra tipo di sigaretta e dipendenza da nicotina nei pazienti sottoposti a screening per tumore del polmone

Nichole T. Tanner, MD; Nina A. Thomas, MD; Ralph Ward, PhD; Alana Rojewski, PhD; Mulugeta Gebregziabher, PhD; Benjamin A. Toll, PhD; Gerard A. Silvestri, MD

PREMESSA: Nel corso dei decenni sono state apportate diverse modifiche alle sigarette, tra cui l'aggiunta di filtri e di aromi. Tuttavia, il tumore del polmone rimane la principale causa di morte da tumore negli Stati Uniti.

QUESITO DI RICERCA: Lo scopo di questo studio era quello di esaminare l'associazione fra tipo di sigaretta e dipendenza da nicotina nell'ambito dello screening del tumore del polmone.

DISEGNO E METODI DELLO STUDIO: Questo studio è un'analisi secondaria dell'esecutore American College of Radiology Imaging Network del National Lung Screening Trial. La dipendenza da tabacco è stata valutata utilizzando il test di Fagerström per la dipendenza da nicotina, l'Heaviness of Smoking Index e il tempo della prima sigaretta dal risveglio. Gli esiti clinici, incluse dipendenza da nicotina e astinenza da tabacco, sono stati valutati con statistiche descrittive e test χ^2 , stratificati in base al livello, all'aroma e al filtro della sigaretta. La regressione logistica è stata utilizzata per studiare l'influenza delle variabili sull'astinenza dal fumo.

RISULTATI: Più di un terzo dei soggetti che si sono sottoposti allo screening del carcinoma polmonare era fortemente dipendente dalla nicotina e dal fumo entro 5 minuti dal risveglio. I fumatori di sigarette non filtrate erano più dipendenti dalla nicotina rispetto ai fumatori di sigarette con filtro (OR, 1,32; $p < 0,01$). Sebbene i fumatori di sigarette light/ultralight avessero una dipendenza minore (OR, 0,76, $p < 0,0001$), non c'era differenza nell'astinenza dal fumo rispetto ai fumatori di sigarette normali. Inoltre, non vi era alcuna differenza nei risultati quando si confrontavano fumatori di sigarette mentolate vs sigarette non aromatizzate.

INTERPRETAZIONE: In una popolazione sottoposta a screening, il tipo di sigaretta fumata si associa a diversi livelli di dipendenza. Modificare il tipo di sigaretta e il tempo della prima sigaretta dal risveglio può potenzialmente consentire interventi su misura di trattamento precoce.

CHEST Edizione Italiana 2020; 4:53-60

PAROLE CHIAVE: tipo di sigaretta; screening del tumore del polmone; dipendenza da nicotina; smettere di fumare

ABBREVIAZIONI: FTND = test Fagerström per la dipendenza da nicotina; HSI = Heaviness of Smoking Index; LCS = screening del tumore del polmone; LDCT = TC a basso dosaggio; NLST = National Lung Screening Trial; TTFC = tempo della prima sigaretta dal risveglio.

AFFILIAZIONI: Dall'Health Equity and Rural Outreach Innovation Center (HEROIC) (Dr.ssa Tanner, Ward e Gebregziabher), Ralph H. Johnson Veterans Affairs Hospital, Charleston, SC; Thoracic Oncology Research Group (Drs Tanner, Thomas e Silvestri), Department of Public Health Sciences (Drs Ward, Gebregziabher e Toll) e dal Hollings Cancer Center (Drs Tanner, Rojewski, Toll e Silvestri), Medical University of South Carolina, Charleston, SC.

Questo lavoro è stato precedentemente presentato all'American Thoracic Society Meeting, 17-22 maggio 2019, Dallas, TX.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questa ricerca è stata supportata in parte dal National Cancer Institute Grants [K07-CA214839, A.R.; R01-CA207229, B.A. T.] e dall'American Cancer Society Mentored Research Scholar Grant [MRSG-15-028-01-CPPHS, N.T.T.]. La raccolta dati originale per l'American College of Radiology Imaging Network 6654 (National Lung Screening Trial) è stata sostenuta dal National Cancer Institute Cancer Imaging Program Grants.

CORRISPONDENZA: Nichole T. Tanner, MD, 109 Bee St, Charleston, SC 29425; e-mail: tripici@muscc.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.2020.05.608>

CHEST 2020; 158(5):2184-2191

Il rapporto del 1964 dell'US Surgeon General ha aumentato nel pubblico la consapevolezza circa i pericolosi effetti del fumo di sigaretta sulla salute, compreso il carcinoma polmonare e le malattie cardiovascolari.¹ In risposta alle preoccupazioni dei consumatori, i produttori di tabacco hanno sviluppato e commercializzato sigarette “a basso contenuto di catrame” come un'alternativa allo smettere di fumare, col presupposto che questo approccio dovrebbe ridurre il rischio di danni per la salute, senza reali prove a sostegno di tali affermazioni.²⁻⁵ Una serie di modifiche alle sigarette sono state effettuate dall'industria del tabacco nel tentativo di ridurre i livelli di catrame (Figura 1). Il catrame è una miscela complessa di agenti cancerogeni e tossine fornita al fumatore, che incide sui rischi per la salute.³ L'aggiunta di filtri è stato il primo tentativo di ridurre il catrame inalato. Le modifiche successive includevano l'utilizzo di meno tabacco per sigaretta, aumentando la velocità di combustione della colonna/asta di tabacco (per esempio, tramite una maggiore porosità della carta), l'aumento dell'efficienza del filtro (per esempio, con filtri ventilati o più densi), la riduzione della corposità del tabacco, che è stato riformulato ed espanso o soffiato, e la miscelazione di quest'ultimo.^{4,6,7} La ventilazione del filtro, o il processo di creazione di fori ventilanti allo scopo di miscelare il fumo con l'aria, divenne la miglior metodica per ridurre l'aspirazione di catrame nelle sigarette con design simile, costruite con fori più larghi o in numero maggiore, comportando una cessione di catrame inferiore.^{3,6} È assodato che l'industria del tabacco abbia sviluppato i filtri con l'intenzione di ridurre i danni alla salute, ma da ricerche interne sui rischi del fumo convenzionale si è visto che questi non possono essere mitigati; dopodiché, i filtri sono puramente diventati uno strumento di marketing.⁸ Nel 2010, la US Food and Drug Administration ha introdotto un regolamento che vieta l'uso di denominazioni commerciali come “a basso contenuto di catrame”, “morbide”, “light” e “ultralight” da parte di marchi nella loro pubblicità, perché ritenute

fuorvianti.^{9,10} Tuttavia, questo intervento è stato parzialmente aggirato dalle aziende produttrici di tabacco, che utilizzano colori differenti nelle confezioni, facilmente riconoscibili dalla maggior parte dei fumatori come indicatori delle etichette precedentemente denominate “light”.

Inoltre, è stato aggiunto l'aroma al mentolo per migliorare la tolleranza alle sigarette, riducendo la sensazione di bruciore, favorendone così l'uso continuato. Il sapore di mentolo fornisce una sensazione analgesica, anestetizzante e rinfrescante. Per via di queste caratteristiche, le aziende di tabacco, per migliorare l'attenzione su questa tipologia di sigarette, hanno indirizzato il marketing su popolazioni specifiche, compresi i giovani, le donne e i fumatori di colore.^{11,12}

Nel tentativo di standardizzare e regolamentare la misurazione dei livelli di catrame, la Federal Trade Commission ha utilizzato una macchina per simulare il comportamento del fumatore. Questa macchina produce una inalazione (tiro) di 35 ml nell'arco di 2 s alla velocità di un tiro per minuto, bruciando ogni sigaretta a una lunghezza fissa e misurando la quantità di catrame prodotto.³ Usando queste misurazioni, la Federal Trade Commission ha definito le sigarette “ultralight” da 1 a 6 mg di resa di catrame per sigaretta, le “light” da 7 a 15 mg e le “normali” come > 15 mg di resa in catrame per sigaretta.^{3,6} Tuttavia, una ricerca interna di settore mostra che questo metodo di misurazione non riflette adeguatamente i diversi comportamenti umani e ha rivelato che, quando i fumatori passavano a sigarette leggere, aumentavano il volume della boccata per mantenere livelli simili di erogazione del fumo.

A prescindere dalla categorizzazione e dalle modifiche apportate, il fumo di sigaretta è ancora responsabile dell'80% delle diagnosi dei carcinomi polmonari, rimanendo la principale causa di morte per tumore in tutto il mondo.¹⁴ Nonostante i miglioramenti nel trattamento medico, il tasso di sopravvivenza al tumore



Figura 1 – A-C, Struttura di una sigaretta raffigurante i diversi metodi per ridurre l'erogazione di catrame. A, la riduzione della densità con tabacco espanso o ricostituito, additivi e aromi, la miscelazione di tabacchi (d'orzo, orientali o burley) o l'uso di tabacco a bassa resa di nicotina e la riduzione della circonferenza dello stelo della sigaretta consentono di consumare meno tabacco per sigaretta. B, l'aumento della porosità e degli additivi alla carta consente una maggiore velocità di combustione e diluizione dell'aria. C, l'aspirazione con filtro consente la diluizione dell'aria del fumo erogato all'utente.

del polmone a 5 anni rimane inferiore al 18%, evidenziando l'importanza della prevenzione primaria e secondaria.¹⁴ Lo screening del tumore del polmone (LCS), tramite TC a bassa dose di radiazioni (LDCT), ha dimostrato di diminuirne la mortalità e che smettere di fumare è parte integrante di uno screening efficace.¹⁵⁻¹⁷

Ricerche precedenti hanno dimostrato che, in un programma di screening, 7 anni di astinenza dal fumo comportavano una riduzione della mortalità specifica per tumore del polmone (20%) equivalente allo screening con LDCT, e la riduzione era ancora maggiore (38%) quando combinata con LCS.¹⁸ Almeno il 60% dei partecipanti a LCS è motivato a smettere di fumare e

mostra interesse per consulenze e interventi terapeutici.¹⁷ È stato anche dimostrato che, all'interno di un programma di screening, la dipendenza predice esiti clinici peggiori, compresa maggiore incidenza di tumore ai polmoni, mortalità generale e mortalità specifica per tumore del polmone.¹⁹ La mortalità da carcinoma polmonare aumenta anche quando si fumano sigarette non filtrate.^{20,21}

Utilizzando dei dati del National Lung Screening Trial (NLST), abbiamo cercato di indagare l'associazione tra i diversi tipi di sigarette, definite in base ai filtri, al livello di catrame e al sapore di mentolo, con la dipendenza e astinenza dal tabacco.

Soggetti e metodi

Questo studio è un'analisi secondaria di dati di un sottoinsieme di partecipanti al NLST degli American College of Radiology Imaging Network Centers ed è stato approvato dall'Institutional Review Board della Medical University of South Carolina (Pro 00054733).

Partecipanti

Il progetto NLST è stato precedentemente descritto.¹⁵ L'esecutore dello studio, l'American College of Radiology Imaging Network, ha incluso 14.123 partecipanti, che hanno compilato questionari sul fumo incentrati su variabili di interesse (per esempio, quantitativo di catrame, sapore, filtro, dipendenza da nicotina).²² Sia fumatori che ex fumatori hanno completato i dettagliati questionari sul fumo all'ingresso nello studio (Fig. 1) e gli ex fumatori sono stati invitati a ricordare le loro abitudini tabagiche. Questo primo questionario includeva domande utili a determinare la dipendenza da nicotina, usando strumenti descritti nella seguente sezione. Ai partecipanti sono stati inviati questionari sull'abitudine al fumo (Fig. 2) ogni 6 mesi per tutta la durata del follow-up, per determinare la cessazione o la recidiva durante lo studio.¹⁵

Variabili

I dati riguardanti le esposizioni primarie, il quantitativo di catrame (normale, light o ultralight), il sapore (sigarette non aromatizzate o al mentolo) e lo stato del filtro (sigarette filtrate o non filtrate), all'inizio sono stati raccolti sia da fumatori che da ex fumatori. I risultati clinici valutati sono stati l'astinenza dal fumo e la dipendenza da nicotina. I partecipanti sono stati definiti come astinenti dal fumo quando hanno risposto "No" alla domanda sullo loro status di fumatori: "Hai fumato sigarette negli ultimi 6 mesi?" nel questionario finale. La dipendenza da nicotina è stata valutata nel primo questionario utilizzando il test Fagerström (FTND), l'Heaviness of Smoking Index (HSI) e il tempo della prima sigaretta dal risveglio (TTFC). Il FTND è una scala autova-

lutativa ben convalidata, a sei punti, comunemente usata per la misurazione della gravità della dipendenza.²³ L'HSI è formato dalle due voci più significative del FTND: numero di sigarette fumate al giorno e TTFC.^{24,25} Punteggi più alti corrispondono a livelli più alti di dipendenza, con FTND che va da 0 a 10, HSI da 0 a 6 e TTFC da 0 a 3. Le tre scale sono state convalidate e prevedono indici sia biochimici che comportamentali del fumatore.^{25,26} I punteggi di FTND, HSI e TTFC sono stati raggruppati per riflettere il livello di gravità della dipendenza da nicotina.^{24,27}

Analisi statistica

Ogni risultato è stato valutato con statistiche descrittive e test χ^2 , ed è stato stratificato, poi, in base al quantitativo di catrame per sigaretta, sapore e filtro. La regressione logistica è stata utilizzata per studiare l'influenza di questi fattori sull'astinenza dal fumo. Questo modello è stato verificato sullo stato del fumatore all'inizio dello studio (fumatore o ex). Modelli parziali di probabilità proporzionale sono stati utilizzati per esaminare l'influenza del quantitativo di tabacco, del sapore e del filtro di sigaretta sugli esiti della dipendenza da nicotina (FTND, HSI e TTFC). In ogni modello, abbiamo controllato per sesso, età, etnia, numero di pack-year e trattamento (imaging LDCT vs radiografia del torace). Abbiamo anche valutato la multicollinearità utilizzando il fattore di varianza di inflazione, per mitigare l'influenza di fattori covariati altamente correlati. Abbiamo anche verificato le differenze nell'associazione tra gli esiti e le esposizioni primarie in base alle scansioni LDCT ricevute, includendo le interazioni nei rispettivi modelli. Sono state determinate le stime degli OR e degli 95% CI. Stime di prestazioni predittive erano basate sulle statistiche-C per modelli di regressione logistica. L'adattamento del modello di regressione logistica è stato valutato utilizzando il criterio informativo di Akaike. Ipotesi relative al modello di regressione logistica sono state valutate tramite grafici residui. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SAS 9.4 (SAS Istituto, Inc.).

Risultati

Caratteristiche dei partecipanti

Dei 14.123 partecipanti inclusi nell'analisi, la maggioranza era bianca (92,3%) con un livello di istruzione > 12 anni (70,4%) (Tabella 1). La media di pacchetti totali all'anno era di $55,9 \pm 23,7$, e l'età media di inizio dell'abitudine tabagica era di $17,3 \pm 4,6$ anni. La maggior

parte delle sigarette fumate era filtrata [n = 12.488 (88,4%)] e quasi la metà era una sigaretta light o ultralight [n = 6.222 (44%)]. Meno di un quarto [n = 3.210 (22,7%)] era una sigaretta al mentolo. Tuttavia, tra i partecipanti di colore, più della metà (54%) fumavano sigarette al mentolo, rispetto al solo 20,8% dei partecipanti bianchi (p < 0,0001). All'arruolamento, 7.056 partecipanti (50%) erano fumatori. Al termine

TABELLA 1] Caratteristiche demografiche e anamnesi tabagica della popolazione studiata (n = 14.123)

Caratteristiche	Valore
Età, media DS, anni	61,6 ± 5,1
Donne	6.354 (45,0)
Bianchi	13.038 (92,3)
Sposati	8.923 (63,2)
Educazione > 12 anni	9.941 (70,4)
Pack-year, media DS	55,9 ± 23,7
Età di inizio del fumo, media DS	17,3 ± 4,6
Randomizzati alla TC	7.084 (50,2)
Stato del fumatore	
Fumatori rimasti nello studio	5.107 (36,2)
Fumatori usciti dallo studio	1.949 (13,8)
Ricaduta durante lo studio	486 (3,4)
Ex fumatori nello studio	6.581 (46,6)
Tipo sigarette	
Classica	7.869 (55,7)
Light	4.660 (33,0)
Ultralight	1.562 (11,1)
Aroma	
Classico	10.888 (77,1)
Mentolo	3.210 (22,7)
Filtro	
Con filtro	12.488 (88,4)
Senza filtro	1.611 (11,4)
Punteggio FTND, media ± DS (range, 0-10)	3,6 ± 1,3
Punteggio HSI, media ± DS (range, 0-6)	3,3 ± 1,4
Tempo prima sigaretta dal risveglio	
Entro 5 min	4.771 (33,8)
Da 6 a 14 min	5.470 (38,8)
Da 15 a 60 min	2.042 (14,5)
≥ 60 min	1.833 (13,0)

I dati sono presentati come N. (%) se non diversamente indicato.
FTND = test Fagerström per la Dipendenza da Nicotina; HSI = Heaviness of Smoking Index.

del periodo di follow-up, 1.949 dei fumatori dello studio (27,6%) ha dichiarato di esser andato in astinenza. In base a FTND e HSI, in media il soggetto era moderatamente dipendente da nicotina. Tuttavia, circa un terzo era fortemente dipendente, dichiarando di fumare una sigaretta entro 5 minuti dal risveglio.

Caratteristiche della sigaretta, dipendenza da nicotina e astinenza

Non c'era alcuna differenza nei tassi di astinenza tra fumatori di sigarette non filtrate e filtrate (Tabella 2).

Il gruppo che fumava sigarette non filtrate aveva il 30% di probabilità in più di esser fortemente dipendente dal fumo rispetto ai fumatori di sigarette con filtro ($p < 0,01$) (Tabella 1, Figura 2). I risultati sulla dipendenza non aggiustati e aggiustati sono presentati nelle Tabelle 1 e 2.

Non c'era alcuna differenza significativa nei tassi di astinenza dei pazienti che fumavano sigarette light o ultralight rispetto a chi fumava sigarette normali (Tabella 2), anche se questo gruppo era meno dipendente dalla nicotina. Chi fumava sigarette light/ultralight aveva probabilità cumulative inferiori di diventare "molto dipendente", comparate con livelli di dipendenza inferiori ($p < 0,01$) (Tabella 1, Figura 2). Non c'era differenza nell'astinenza o nella dipendenza dei fumatori di sigarette al mentolo rispetto a chi fumava sigarette non aromatizzate.

Discussione

Gli individui sono stati selezionati per LCS in base alla loro storia di fumo. È stato precedentemente dimostrato che una maggior dipendenza da nicotina è associata a una aumentata incidenza e mortalità da carcinoma polmonare.¹⁹ Questo studio estende il suo lavoro esaminando la relazione tra tipo di sigaretta e dipendenza da nicotina e fornisce tre importanti osservazioni. Primo, coloro che fumano sigarette non filtrate sono più dipendenti dalla nicotina. Secondo, sebbene i fumatori di sigarette light/ultralight fossero meno dipendenti non erano più propensi a smettere di fumare. Infine, non c'era differenza nei tassi di astinenza o dipendenza tra chi fumava sigarette al mentolo e fumatori di sigarette non aromatizzate.

A nostra conoscenza, questo studio è il primo a descrivere l'impatto dei filtri sul comportamento del fumatore e sulla dipendenza in una popolazione sottoposta a LCS. Gli individui che si presentano allo LCS sono altamente dipendenti dalla nicotina; di questi, il 34% fuma entro 5 minuti dal risveglio e il 73% entro 14 minuti. Questi tassi sono significativamente più alti rispetto al fumatore medio negli Stati Uniti (24 e 65%, rispettivamente), come misurato dalla Tobacco Use Supplement of the Current Population Survey (TUS-CPS) condotta dall'American Cancer Institute e dal Center for Disease Control and Prevention.²⁸ Questo livello di dipendenza autorizza un trattamento aggressivo e multimodale verso il tabagismo. Dei partecipanti, il 14% riferisce astinenza, il cui dato è simile ai tassi di cessazione di altri grandi studi LCS, i quali riportano

TABELLA 2] Astinenza da fumo stratificata in base al tipo di sigaretta

Tipo di sigaretta	OR	95% CI	Valore p	C-Statistico
Non filtrate vs filtrate	0,91	0,78-1,06	0,21	0,86
Light/Ultralight vs regular	0,97	0,88-1,06	0,46	0,86
Mentolate vs senza aroma	1,07	0,97-1,20	0,17	0,86

tassi di cessazione compresi tra l'11 e il 13%.²⁹ Inoltre, secondo qualsiasi esame, abbiamo scoperto che le persone che fumano sigarette non filtrate sono le più dipendenti. Questa è la stessa popolazione che ha, come principale causa di mortalità, il carcinoma polmonare. Questi risultati indicano l'importanza di identificare gli individui che trarranno maggiori benefici dal trattamento aggressivo del tabagismo.

Le aziende del tabacco hanno commercializzato sigarette a basso contenuto di catrame ai consumatori come alternativa allo smettere di fumare, suggerendo che questo diminuisse i rischi per la salute, e hanno aggiunto etichette come "light" o "ultralight". Uno studio precedente ha stabilito che non c'era differenza nel tumore del polmone o nella mortalità generale tra chi fumava sigarette light/ultralight rispetto a chi fumava sigarette classiche.²⁰ In questo studio, i fumatori di sigarette light/ultralight non avevano più successo nella cessazione del fumo, nonostante siano meno dipendenti dalla nicotina rispetto ai fumatori di sigarette classiche. Sfortunatamente, la maggior parte dei fumatori crede che le sigarette light/ultralight rilascino meno catrame e conferiscano una riduzione del rischio per la salute e questo equivoco può dissuadere dallo smettere.³⁰ In uno studio, meno del 10% dei fumatori di sigarette light/ultralight sapeva di assumere una quantità simile di catrame e nicotina rispetto a una normale sigaretta.³¹

Inoltre, il fumo compensativo consente ai fumatori di sigarette light/ultralight di ottenere una maggior quantità di nicotina aumentando volume, numero e durata della boccata di fumo per sigaretta. Questo comporta fumare più sigarette al giorno, mozziconi più corti oppure ostruire i fori di ventilazione del filtro con le dita per fornire più nicotina e, di conseguenza, catrame ai polmoni.^{32,33} Gli studi hanno dimostrato che i fumatori che passano da una sigaretta con una maggior resa di catrame a una con una minore mantengono la stessa concentrazione plasmatica di nicotina e tossine del fumo di tabacco.³²

Le sigarette al mentolo rappresentano un altro metodo delle aziende del tabacco utilizzato per ridurre la

sensazione di pesantezza del fumo di sigaretta. È stato ipotizzato che le sigarette al mentolo potrebbero causare un aumento dell'incidenza del tumore del polmone, inducendo a fare tiri più lunghi con un conseguente maggior apporto di cancerogeni nelle zone polmonari periferiche. È stato postulato che questo ha contribuito alla disparità di mortalità da tumore del polmone nei soggetti di colore, l'84% di chi ammette di fumare sigarette al mentolo rispetto al solo 24% dei soggetti bianchi.³⁴ Questa preferenza per le sigarette al mentolo nella comunità nera è stata confermata nel nostro studio, con più del doppio dei fumatori di colore di sigarette al mentolo rispetto ai fumatori bianchi. Un altro studio ha dimostrato che le sigarette al mentolo erano associate a un minor successo nello smettere di fumare,³⁴ sebbene questo non sia stato confermato in questo lavoro, in quanto sia le sigarette al mentolo che quelle non aromatizzate hanno gli stessi tassi di astinenza dal fumo e misure di dipendenza.

L'attuale indagine evidenzia che i medici, durante la visita di LCS, dovrebbero chiedere ai loro pazienti della marca di sigarette e della dipendenza, come parte integrante della consulenza per la cessazione del tabagismo. Questa informazione non è solo un'opportunità per educare i pazienti sui loro comportamenti da fumatori, ma può anche aiutare a creare un trattamento farmacologico e non farmacologico su misura. Per esempio, i fumatori di sigarette non filtrate con TTFC < 5 minuti possono trarre beneficio da una doppia terapia farmacologica anticipata e da follow-up più frequenti. Come i punteggi di dipendenza e i marchi di sigaretta possano indirizzare un trattamento appropriato del tabagismo è un'area essenziale per ulteriori ricerche. Inoltre, i risultati di questo studio rafforzano la necessità per la US Food and Drug Administration e per gli Enti regolatori di implementare lo standard di prodotto, al fine di ridurre i rischi del fumo delle sigarette a combustione convenzionale, indipendentemente dal fatto che siano filtrate. Per esempio, diminuendo la quantità di nicotina nella sigaretta, come è stato dimostrato in più studi, si riducono i biomarcatori di esposizione al fumo e se ne promuove l'abbandono.^{35,36}

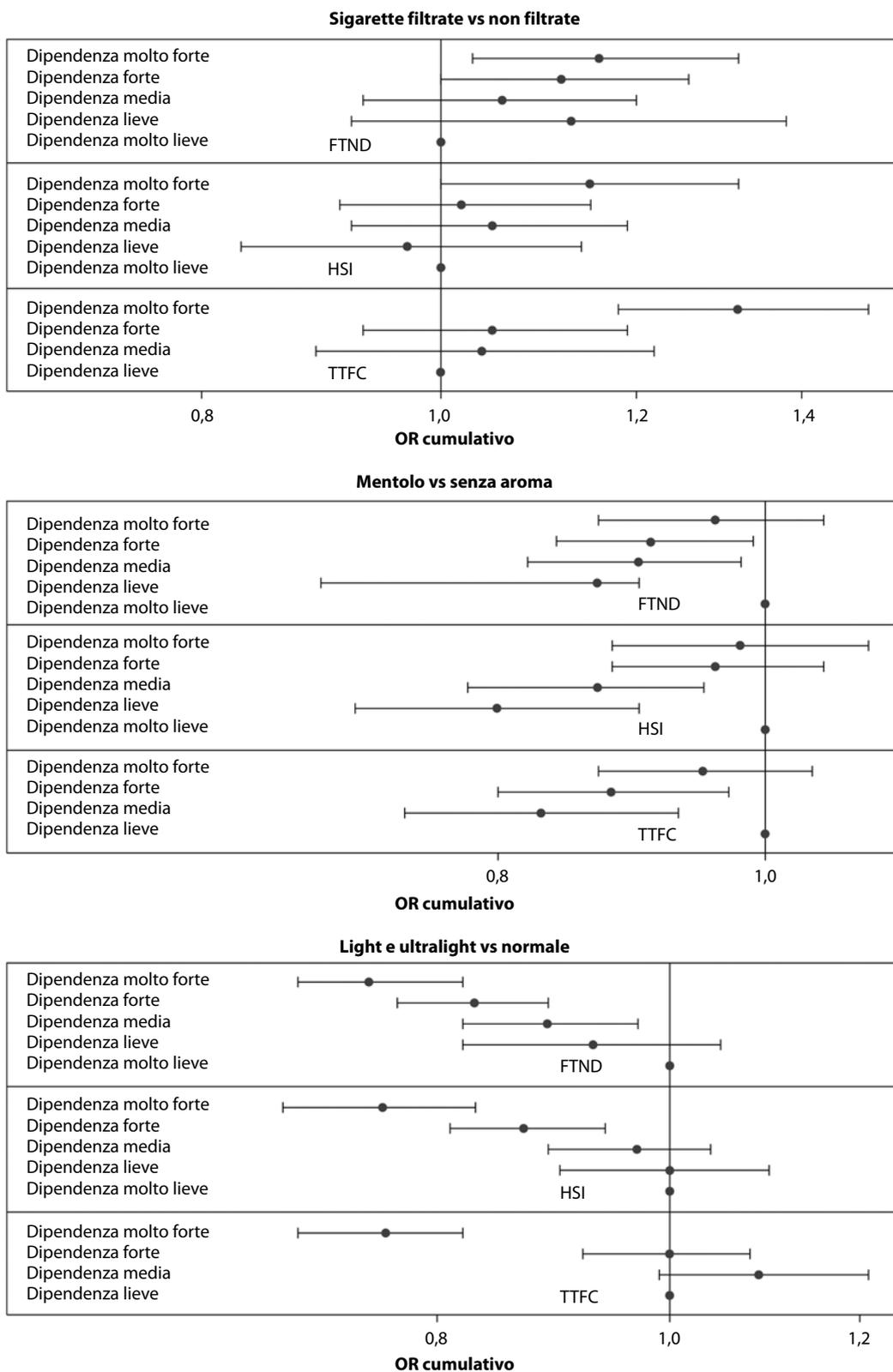


Figura 2 – Grafico a foresta che illustra i punteggi di dipendenza da nicotina confrontando i tipi di sigaretta. I fumatori di sigarette non filtrate ottengono punteggi più alti nella dipendenza da nicotina, mentre i fumatori di sigarette light ottengono punteggi più bassi. Non c'è differenza nella dipendenza per i fumatori di sigarette al mentolo rispetto ai fumatori di sigarette non aromatizzate. FTND = Test Fagerström per la Dipendenza da Nicotina; HSI = Heaviness of Smoking Index; TTFC = tempo della prima sigaretta dal risveglio.

Inoltre, dovrebbe esser presa in considerazione l'ingegnerizzazione delle sigarette, per ridurre le tossine a cui i fumatori sono esposti.

Ci sono diverse limitazioni a questo studio. Primo, data la natura dell'autovalutazione dello strumento di raccolta dei dati, c'è il rischio di distorsioni della memoria. Inoltre, l'astinenza è autovalutata e potrebbe non esser veritiera. In secondo luogo, i risultati non tengono conto di coloro i quali hanno cambiato tipo o marca di sigaretta. In uno studio con più di 3.000 pazienti in cui viene analizzato il cambio di marca dei fumatori adulti dal 2006 al 2011, gli autori hanno scoperto che solo tra il 12 e il 15% dei fumatori riferisce il cambiamento di intensità della sigaretta e solo tra il 3 e il 6% riferisce il cambiamento di gusto.³⁷ Terzo, i risultati sono stati aggiustati per numero di pack-year e questo, sebbene necessario per eliminare la confusione, potrebbe anche nascondere una potenziale associazione fra sigarette light/ultralight e fumo compensativo, soprattutto se i fumatori di sigarette light/ultralight aumentano il numero di sigarette giornaliere per compensare i bassi livelli di nicotina. Lo studio NLST ha arruolato pazienti dal 2002 al 2004, prima della normativa che vietava l'uso delle diciture "light",

"ultralight", "mild" o "low cat" sulle etichette delle sigarette. Il modo in cui le nuove etichette influenzino i risultati non è ancora stato studiato. Infine, i fumatori di colore, che costituiscono la maggior parte dei fumatori di sigarette al mentolo, rappresentano solo il 4% dei partecipanti al NLST.¹⁵

Conclusioni

Sebbene LCS sia considerato un "momento didattico" per la cessazione del tabagismo e un componente obbligatorio per LCS, si sa poco su come incorporare e ottimizzare il trattamento del tabagismo in questo gruppo di fumatori di vecchia data altamente dipendenti. I medici non dovrebbero sottovalutare il livello di dipendenza dal tabacco in coloro che sono idonei per lo screening e dovrebbero sospettare che avranno difficoltà a smettere, soprattutto in base al tipo di sigaretta fumata. Ci sono vari studi in corso per indagare nuove strategie per implementare il trattamento del tabagismo nel LCS.³⁸ Fino a quando i risultati di queste prove non saranno disponibili, raccogliere regolarmente dati sul tipo di sigaretta fumata e sul TTFC potrebbe aiutare nella personalizzazione del trattamento del tabagismo, incentrato sul paziente.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: N. T. T. e G. A. S. avevano pieno accesso a tutte le informazioni dello studio e si assumono la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza dell'analisi. M. G. e R. W. hanno contribuito in modo sostanziale all'analisi statistica dei dati. Tutti gli autori hanno contribuito in modo sostanziale alla progettazione dello studio, all'analisi e all'interpretazione dei dati e alla stesura del manoscritto.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno segnalato a CHEST quanto segue: B. A. T. è stato consulente di Pfizer in un comitato consultivo per quanto riguarda le sigarette elettroniche e ha testimoniato come esperto per conto dei querelanti che hanno depositato un contenzioso contro l'industria del tabacco. Nessuna dichiarazione (N. T. T., N. A. T., R. W., A. R., M. G., G. A. S.).

Ruolo dello sponsor: Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nel design dello studio, nella raccolta e analisi dei dati o nella stesura dell'articolo.

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

Bibliografia

1. Glantz SA, Johnson KC. The Surgeon General Report on smoking and health 50 years later: breast cancer and the cost of increasing caution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):37-46.
2. Pollay RW, Dewhirst T. The dark side of marketing seemingly "light" cigarettes: successful images and failed fact. *Tob Control.* 2002;11(suppl 1):I18-I31.
3. Thun MJ, Burns DM. Health impact of "reduced yield" cigarettes: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Tob Control.* 2001;10(suppl 1):i4-i11.
4. Kozlowski L, O'Connor RJ, Sweeney CT. Cigarette design. In: Shopland DR, Burns DM, Benowitz NL, Amacher RH, eds. *Risks Associated With Smoking Cigarettes With Low Machine-Measured Yields of Tar and Nicotine.* In: National Institutes of Health, National Cancer Institute, ed. Vol 2. Bethesda, MD: NIH Publication; 2001:13-52.
5. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):351-364.
6. Song MA, Benowitz NL, Berman M, et al. Cigarette filter ventilation and its relationship to increasing rates of lung adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(12).
7. Hoffmann D, Djordjevic MV, Hoffmann I. The changing cigarette. *Prev Med.* 1997;26(4):427-434.
8. Harris B. The intractable cigarette 'filter problem'. *Tob Control.* 2011;20(suppl 1):i10-i16.
9. Falcone M, Bansal-Travers M, Sanborn PM, Tang KZ, Strasser AA. Awareness of FDA-mandated cigarette packaging changes among smokers of 'light' cigarettes. *Health Educ Res.* 2015;30(1):81-86.
10. Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act 2009. www.fda.gov/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm261829.htm. Accessed August 27, 2019.
11. Lee YO, Glantz SA. Menthol: putting the pieces together. *Tob Control.* 2011;20(suppl 2):ii1-ii7.
12. Richardson A, Ganz O, Pearson J, Celcis N, Vallone D, Villanti AC. How the industry is marketing menthol cigarettes: the audience, the message and the medium. *Tob Control.* 2015;24(6):594-600.

13. Goodman B. Marlboro-Marlboro Lights Study Delivery Data, Philip Morris USA Inter-Office Correspondence. September 17, 1975. Bates 202154486-202154496.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
15. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
16. Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. *Chest*. 2015;147(2):295-303.
17. Fucito LM, Czabafy S, Hendricks PS, et al. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: a clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco. *Cancer*. 2016;122(8):1150-1159.
18. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, et al. The association between smoking abstinence and mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(5):534-541.
19. Rojewski AM, Tanner NT, Dai L, et al. Tobacco dependence predicts higher lung cancer and mortality rates and lower rates of smoking cessation in the National Lung Screening Trial. *Chest*. 2018;154(1):110-118.
20. Tanner NT, Thomas NA, Ward R, et al. Association of cigarette type on lung cancer incidence and mortality: secondary analysis of the National Lung Screening Trial. *JAMA Intern Med*. 2019;179(12):1710-1712.
21. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004;328(7431):72.
22. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-253.
23. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-1127.
24. Kozlowski LT, Porter CQ, Orleans CT, Pope MA, Heatherton T. Predicting smoking cessation with self-reported measures of nicotine dependence: FTQ, FTND, and HSI. *Drug Alcohol Depend*. 1994;34(3):211-216.
25. Transdisciplinary Tobacco Use Research Center Tobacco D, Baker TB, Piper ME, et al. Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: implications for nicotine dependence. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(suppl 4):S555-S570.
26. Fagerström K, Russ C, Yu CR, Yunis C, Foulds J. The Fagerström Test for Nicotine Dependence as a predictor of smoking abstinence: a pooled analysis of varenicline clinical trial data. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(12):1467-1473.
27. Fagerström KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J*. 1990;69(11):763-765.
28. Rodu B, Plurphanswat N, Fagerström K. Time to first use among daily smokers and smokeless tobacco users. *Nicotine Tob Res*. 2015;17(7):882-885.
29. Slatore CG, Baumann C, Pappas M, Humphrey LL. Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for lung cancer screening. Systematic review in support of the US Preventive Services Task Force. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):619-627.
30. Shiffman S, Pillitteri JL, Burton SL, Rohay JM, Gitchell JG. Smokers' beliefs about "light" and "ultra light" cigarettes. *Tob Control*. 2001;10(suppl 1):i17-i23.
31. Kozlowski LT, Goldberg ME, Yost BA, White EL, Sweeney CT, Pillitteri JL. Smokers' misperceptions of light and ultra-light cigarettes may keep them smoking. *Am J Prev Med*. 1998;15(1):9-16.
32. Benowitz NL, Dains KM, Hall SM, et al. Progressive commercial cigarette yield reduction: biochemical exposure and behavioral assessment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):876-883.
33. Benowitz NL, Hall SM, Herning RI, Jacob P III, Jones RT, Osman AL. Smokers of low-yield cigarettes do not consume less nicotine. *N Engl J Med*. 1983;309(3):139-142.
34. Smith SS, Fiore MC, Baker TB. Smoking cessation in smokers who smoke menthol and non-menthol cigarettes. *Addiction*. 2014;109(12):2107-2117.
35. Donny EC, Hatsukami DK. Randomized trial of reduced-nicotine standards for cigarettes. *N Engl J Med*. 2016;374(4):396-397.
36. Hatsukami DK, Luo X, Jensen JA, et al. Effect of immediate vs gradual reduction in nicotine content of cigarettes on biomarkers of smoke exposure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(9):880-891.
37. Cornelius ME, Cummings KM, Fong GT, et al. The prevalence of brand switching among adult smokers in the USA, 2006-2011: findings from the ITC US surveys. *Tob Control*. 2015;24(6):609-615.
38. Joseph AM, Rothman AJ, Almirall D, et al. Lung cancer screening and smoking cessation clinical trials. SCALE (Smoking Cessation within the Context of Lung Cancer Screening) Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):172-182.

Una donna di 65 anni con dispnea dopo ablazione per fibrillazione atriale

Fahad Gul, MD; Daniel Casey, MD; Sumeet Mainigi, MD; Glenn Eiger, MD; Abesh Niroula, MD

PRESENTAZIONE DEL CASO: Una donna di 65 anni con una storia di fibrillazione atriale cronica persistente, utilizzo di tabacco e BPCO è stata ricoverata in ospedale 2 mesi dopo ablazione con catetere per fibrillazione atriale persistente e dispnea. La sua dispnea era presente a riposo e peggiorava con l'esercizio con limitazione a camminare per meno di due isolati. Aveva anche una storia di 1 mese di tosse con espettorato minimamente produttivo biancastro con frequenti riacutizzazioni notturne e ortopnea. Negava febbre, dolore toracico o emottisi.

CHEST Edizione Italiana 2020; 4:61-65

Risultati dell'esame obiettivo

Alla presentazione, l'esame iniziale indicava lieve tachipnea a riposo, con una frequenza respiratoria di 20 respiri al minuto, una frequenza cardiaca di 90 battiti al minuto e PA di 120/70 mmHg. L'auscultazione del torace era significativa per sibili espiratori e ritmo cardiaco irregolare. L'esame di addome, estremità e cute era normale.

Indagini diagnostiche

La radiografia del torace rivelava sollevamento dell'emi-diaframma destro (Fig. 1). Le indagini di laboratorio iniziali che includevano un emocromo completo, il pannello metabolico di base e i test di funzionalità epatica erano nei limiti della norma. L'ECG rivelava fibrillazione atriale. I test di funzionalità respiratoria erano stati eseguiti ambulatorialmente. Il rapporto FEV_1/FVC in piedi era 61% compatibile con la condizione fisiologica ostruttiva moderata nell'ambito della nota BPCO.

Non era stata osservata risposta al broncodilatatore.

La capacità polmonare totale e il volume residuo erano aumentati al 158% e al 162%, rispettivamente, il che indicava intrappolamento aereo e iperinflazione.



Figura 1 – Radiografia del torace che mostra il sollevamento dell'emi-diaframma destro.

Domanda: È stata effettuata una fluoroscopia con visualizzazione di movimento parossistico dell'emi-diaframma destro (Video 1). Qual è il prossimo miglior test?

AFFILIAZIONI: Dal Departments of Internal Medicine (Drs Guland Eiger) e Cardiology (Dr Mainigi), Albert Einstein Medical Center Ringgold standard institution; dal Philadelphia College of Osteopathic Medicine Ringgold standard institution (Dr Casey), Philadelphia, PA e dal Division of Pulmonary, Allergy, Critical Care and Sleep Medicine (Dr Niroula), Emory University Ringgold standard institution, Atlanta, GA.

CORRISPONDENZA: Fahad Gul, MD, Department of Internal Medicine, Albert Einstein Medical Center, 5501 Old York Rd, Philadelphia, PA 19141; e-mail: GulFahad@einstein.edu

Publicato da Elsevier Inc. sotto licenza dell'American College of Chest Physicians.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.095>

CHEST 2021; 159(1):e29-e33

Risposta: Fibrillazione atriale post ablazione con catetere complicata dal danno del nervo frenico e paralisi diaframmatica unilaterale

Discussione

Il diaframma è il muscolo essenziale coinvolto nella meccanica respiratoria. La debolezza diaframmatica o la paralisi possono portare a compromissione respiratoria, specialmente nel contesto di preesistenti condizioni cardiopolmonari. La paralisi diaframmatica unilaterale (UDP) è più comune di quella bilaterale con

diverse possibili cause. Sebbene raramente fatale, la UDP è un'entità clinica trascurata e sottodiagnosticata con il potenziale di accrescere la morbilità del paziente. Il diaframma è composto da due entità separate (destra e sinistra) e ciascun emidiaframma è innervato dal nervo frenico ipsilaterale che generalmente origina dalle radici dei nervi da C3 a C5. Ciascun nervo decorre nel torace insieme alle sue rispettive radici polmonari e superfici pericardiche finché non raggiunge entrambi gli emidiaframmi attraverso l'apertura della vena cava inferiore. La UDP può risultare dal danno del nervo frenico lungo il suo decorso o da una debolezza diaframmatica intrinseca. Ciascuna causa di UDP è caratterizzata da una

TABELLA 1] Cause comuni di paralisi diaframmatica unilaterale e associata incidenza, caratteristiche cliniche e prognosi

Causa	Incidenza	Meccanismo	Caratteristiche cliniche	Prognosi
Chirurgia cardiaca da adulti	CABG off pump: 0-1,3%; cardiochirurgia CPB: 8-50%	Danno da freddo da utilizzo di ghiaccio, danno durante l'isolamento dell'arteria mammaria, danno da stiramento per manipolazione	Tipicamente sinistra, associate con danno da raffreddamento da utilizzo di ghiaccio durante il CPB; comunemente asintomatico e autolimitante	Fino al 30% hanno UDP persistente al follow-up di 1 anno; nessun incremento del tasso di mortalità
Trauma alla nascita	2,5-20% delle lesioni al plesso brachiale	Secondario a trazione o transezione delle radici del nervo del plesso brachiale del lato interessato	Aumentato rischio di distocia della spalla, macrosomia, posizione podalica	Altamente favorevole, la maggior parte dei casi si riprende al follow-up di 1 anno
Ablazione con catetere	Ablazione con radiofrequenze; 0,17-0,48%; criopallone: 6-11%	Danno da freddo secondario a dilatazione del criopallone nei vasi polmonari distali dove si trova il nervo frenico in stretta prossimità	Tipicamente destra, aumentato rischio di danno con l'utilizzo di palloni di piccola dimensione, prolungato tempo di congelamento, e avanzamento distale dell'arteria polmonare	Altamente favorevole; < 20% hanno UDP persistente con un recupero medio di 7±7 mesi
Infezione virale	Molto rara, descritta in case report	Neuropatia infiammatoria e/o mielopatia dipendente dall'agente virale	Può essere unilaterale o bilaterale; descritta con il virus West Nile, HIV, dengue, herpes zoster, polio	Sconosciuta
Compressione della radice nervosa	Molto rara, descritta in case report	Compressione meccanica a causa di cambiamenti strutturali patologici o tumori	Associata con spondilosi cervicale, lesioni spinali, tumori cervicali	Sconosciuta
Tumori intratoracici e mediastinici	Interessamento del nervo frenico osservato nel 5% dei tumori polmonari	Compressione meccanica del nervo, invasione, o incapsulamento	UDP osservata con interessamento tumorale ipsilaterale; i tumori più comuni comprendono le neoplasie polmonari, timiche, lesioni metastatiche	La prognosi dipende dal decorso clinico della neoplasia
Malattia del tessuto connettivo	Molto rara, descritta in case report	Secondaria a neuropatia infiammatoria o miopatia muscolare diretta	Può essere unilaterale o bilaterale; debolezza diaframmatica	Sconosciuta

CABG = innesto di bypass delle arterie coronarie; CPB = bypass cardiopolmonare; UDP = paralisi unilaterale del diaframma.

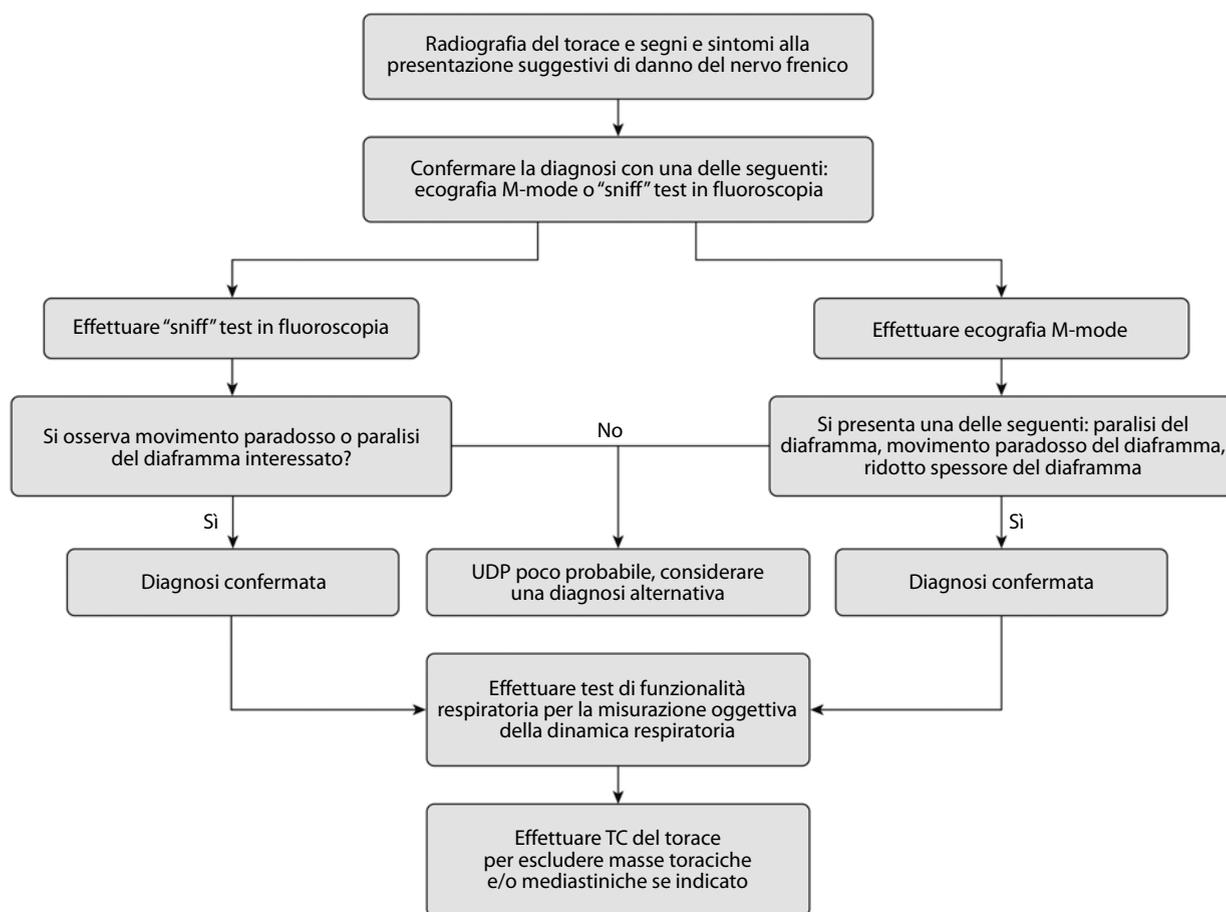


Figura 2 – Algoritmo per la valutazione diagnostica della paralisi diaframmatica unilaterale. M = movimento; UDP = paralisi unilaterale del diaframma.

percentuale di incidenza, meccanismi, presentazione clinica e prognosi specifici (Tabella 1).

La maggior parte dei pazienti con UDP è asintomatica e la diagnosi viene fatta incidentalmente alla radiografia del torace. I pazienti possono presentarsi sintomaticamente con dispnea da sforzo, ortopnea, o disturbi del sonno. I soggetti con preesistenti condizioni cardiopolmonari (per esempio, BPCO) hanno un rischio aumentato di morbilità da UDP, considerata la ridotta capacità ventilatoria. L'ortopnea può essere spiegata dalla mancanza di assistenza gravitazionale con dislocazione caudale del diaframma e ridotta escursione toracica in posizione supina. Sebbene la prognosi sia ampiamente favorevole, la UDP è stata anche associata con disturbi dell'umore, ipersonnia, ipossia e ipercapnia notturne.

La valutazione di una sospetta UDP inizia con una radiografia del torace che è sensibile nel rilevarla, tuttavia, manca di specificità. La diagnosi può essere confermata con uno "sniff" test fluoroscopico; il paziente inspira profondamente o annusa, e il diaframma interessato o rimane statico e/o si muove paradossalmente verso

l'alto con una rapida dislocazione verso il basso del diaframma sano (Fig. 2). Lo "sniff" test ha parecchie limitazioni che comprendono l'esposizione a radiazioni ionizzanti, la collaborazione del paziente e la mancanza di portabilità. L'ecografia point of care è più sicura, accurata, e uno strumento diagnostico più prontamente disponibile che può essere usato per misurare le escursioni diaframmatiche e lo spessore. L'ecografia motion mode può ottenere misure quantitative della dislocazione del diaframma con valori limiti inferiori di 18 mm e 16 mm negli uomini e nelle donne, rispettivamente, durante lo sniffing volontario. La misura ecografica dello spessore diaframmatico a fine espirazione con valori < 11 mm nei pazienti donna e 15 mm nei pazienti uomini è suggestiva di debolezza diaframmatica. I test di funzionalità respiratoria forniscono dati oggettivi sulla gravità clinica, correlazione sintomatica e riserva polmonare. I test di funzionalità polmonare dovrebbero essere eseguiti in posizione seduta e supina, con una riduzione attesa della FVC dal 70 all'80% del valore predetto seduto e un'ulteriore riduzione dal 15 al 20% stando supini. La TC dovrebbe essere presa in consi-

derazione nei pazienti con UDP di non chiara causa per escludere un tumore intratoracico.

La fibrillazione atriale refrattaria alla terapia medica può richiedere l'isolamento della vena polmonare e l'ablazione per la correzione dell'aritmia. I tassi di incidenza di danno del nervo frenico (PNI) variano a causa delle diverse definizioni di PNI, delle dimensioni dei criopalloni e delle tecniche di congelamento.

L'incidenza di PNI dopo ablazione con criopallone varia dal 3,5 all'11,2% e solo una parte di questi pazienti diventerà sintomatico. Un registro di > 13.000 procedure di ablazione con criopallone ha fatto rilevare che il 18% dei pazienti con PNI post-procedurale aveva dispnea alla dimissione. Il danno è comunemente transitorio e l'1,7% dei pazienti rimane sintomatico con UDP persistente al follow-up a 12 mesi. Il PNI fisiopatologico da ablazione con criopallone si verifica quando il pallone viene posizionato all'ostio della vena polmonare e viene gonfiato per occludere il vaso e creare una lesione circonferenziale per abolire la conduzione del circuito aberrante. Tuttavia, l'insufflazione del pallone causa distorsione dell'orifizio della vena che può danneggiare il decorso anteriore del nervo frenico. La vena polmonare superiore destra e la vena polmonare inferiore destra sono rispettivamente il primo e il secondo sito più comune di danno con l'utilizzo della tecnica di crioablazione. Anatomicamente la vena polmonare superiore destra e la vena polmonare inferiore destra si trovano in stretta prossimità del decorso del nervo frenico dato che scendono verso il diaframma e la ridotta distanza tra il nervo e l'ostio della vena è associata con un maggior rischio di PNI. È rilevante che l'insufflazione del catetere pallone riduce ulteriormente la distanza tra il nervo frenico e l'ostio della vena. Ciò è particolarmente interessante dato che vi è un'associazione tra le più piccole dimensioni del pallone (23 mm vs 28 mm) e il rischio di PNI. Il meccanismo alla base di questa osservazione probabilmente è legato al maggior avanzamento distale dei palloni più piccoli, dove si trova il nervo frenico in più stretta prossimità delle vene polmonari.

Il PNI viene osservato più comunemente con l'ablazione con criopallone; sono state sviluppate parecchie nuove tecniche procedurali per il monitoraggio e la prevenzione delle complicazioni al fine di aiutare a minimizzare questo rischio. La fluoroscopia intermittente durante l'ablazione permette anche una valutazione pratica; tuttavia, il suo uso è limitato da un'ulteriore esposizione a radiazioni del paziente. L'elettromiografia diaframmatica è un'altra tecnica che può essere utilizzata per

monitorare il nervo frenico registrando i potenziali d'azione motori composti (CMAP). La riduzione dell'ampiezza dei CMAP spesso precede il PNI ed è stato dimostrato ridurre il rischio di danno persistente. Sono state provate diverse tecniche di ablazione con l'utilizzo di criopalloni più grandi di 28 mm e tempi di congelamento più brevi di 180 secondi in associazione con il monitoraggio CMAP. Questo è stato dimostrato ridurre il rischio di PNI persistente al 3%. Tecniche alternative comprendono l'ecocardiografia intracardiaca per visualizzare il movimento del fegato e valutare indirettamente la contrazione diaframmatica. Ciò ha come beneficio la continua visualizzazione del diaframma senza l'aumento dell'esposizione a radiazioni al paziente e all'operatore. Inoltre, l'analisi della forma d'onda della pressione venosa femorale effettuata attraverso il posizionamento di un trasduttore di pressione all'interno della guaina della vena femorale permette il rilevamento della riduzione dell'ampiezza della forma d'onda della pressione venosa secondaria alla restrizione diaframmatica. Quando utilizzata in associazione alla palpazione addominale e al pacing del nervo frenico, questo metodo può anche permettere una precoce interruzione dell'ablazione prima che si verifichi il PNI.

Fortunatamente, quasi tutti i casi di PNI post-ablazione della fibrillazione atriale si risolvono spontaneamente, e la maggioranza dei casi rimane asintomatico. Ciononostante, vi sono casi di persistente paralisi dell'emidiaframma destro che possono determinare manifestazioni di sintomi e aumento di morbilità. Dato che la maggior parte dei casi si rimette spontaneamente, non esiste uno specifico trattamento per il PNI al di là della cura di supporto.

Decorso clinico

La paziente ha avuto un peggioramento della sua dispnea basale dopo la procedura ed è stata trattata per riacutizzazione di BPCO con la terapia medica standard. L'UDP dopo l'ablazione con molta probabilità ha peggiorato la dispnea e probabilmente può avere scatenato la riacutizzazione di BPCO. La graduale stabilizzazione/miglioramento dei sintomi è compatibile con la maggior parte delle presentazioni note. Il suo emidiaframma destro è rimasto sollevato per 3 mesi dopo la procedura; tuttavia, la sua dispnea è migliorata.

Perle cliniche

1. Incidenza, presentazione e prognosi dell'UDP dipendono dal meccanismo e dalla gravità del

danno. L'incidenza di UDP dopo ablazione con criopallone varia dal 3,5 all'11,2%.

2. Il PNI dev'essere sospettato nei pazienti che manifestano sintomi respiratori non specifici dopo essere stati sottoposti a procedure di ablazione con catetere.
3. La disfunzione diaframmatica unilaterale è classicamente diagnosticata sia con uno "sniff" test fluoroscopico che ecograficamente.
4. La fluoroscopia intraoperatoria e/o l'ecografia, la palpazione diaframmatica e il monitoraggio dei CMAP sono state tecniche utili per ridurre l'incidenza del PNI.
5. La maggior parte dei PNI rimane asintomatico, con anomalie radiografiche che raramente persistono oltre i 12 mesi; tuttavia, i pazienti con PNI e preesistenti condizioni di comorbidità possono avere peggiori outcome a breve e lungo termine.

Ringraziamenti

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

Informazioni aggiuntive: Il video è reperibile nella sezione "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Lecture consigliate

Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax*. 1988;43(3):170-174.

Lloyd T, Tang Y-M, Benson MD, King S. Diaphragmatic paralysis: the use of M mode ultrasound for diagnosis in adults. *Spinal Cord*. 2005;44(8):505-508.

Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400.

McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*. 2012;366:932-942.

Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *RadioGraphics*. 2012;32(2):E51-E70.

Kuck K, Brugada J, Frnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-2245.

Smith NM, Segars L, Kauffman T, Olinger AB. Using anatomical landmark to avoid phrenic nerve injury during balloon-based procedures in atrial fibrillation patients. *Surg Radiol Anat*. 2017;39(12):1369-1375.

Jin ES, Wang PJ. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Korean Circ J*. 2018;48(2):114-123.

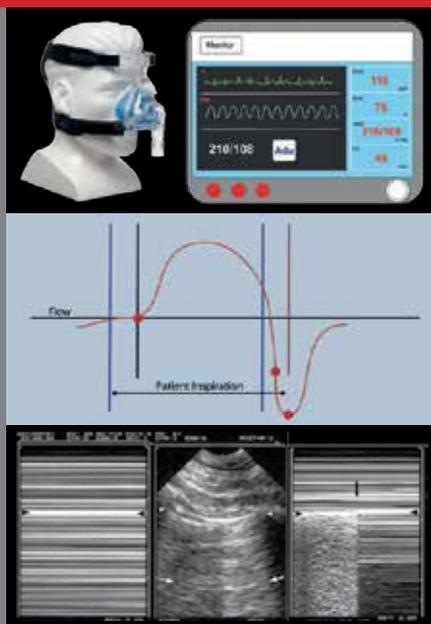
Kokatnur L, Rudrappa M. Diaphragmatic palsy. *Diseases*. 2018;6(1):16.

Heeger CH, Pott A, Sohns C, et al. 6121Phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon: characteristics and follow-up: the YETI registry. *Eur Heart J*. 2019;40(suppl 1).

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

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

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



NUOVA EDIZIONE

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

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente catapultato nel triage di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono

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

Raffaele Scala

U.O. Pneumologia e UTIP

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

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

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

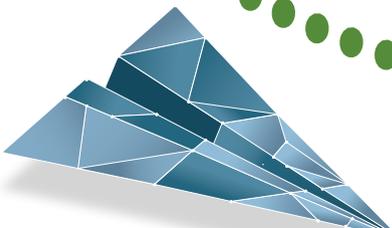
LA SALUTE RESPIRATORIA

LE RISPOSTE DELLA PNEUMOLOGIA DEL
21° SECOLO DI FRONTE AI NUOVI SCENARI
AMBIENTALI, TECNOLOGICI ED ORGANIZZATIVI

Endorsement



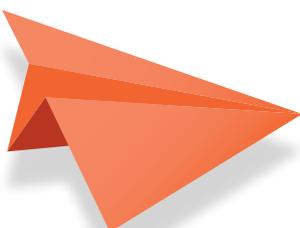
WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT



INFORMAZIONI GENERALI & CLINICA

FAD sincrona

25 ottobre
05 novembre



CORSI PRATICI & SESSIONE PLENARIA NAZIONALE

Residenziale

06-08 novembre
Milano, MiCo



APPROFONDIMENTO

FAD sincrona

10 novembre
27 novembre

Un percorso innovativo per una diversa esperienza di formazione e di aggiornamento

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

