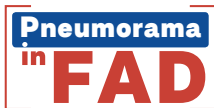


Commenti della letteratura internazionale

a cura di

Enrico M. Clini

Giuseppe Insalaco



MALATTIE DELLE VIE AEREE

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

Triplice verso doppia terapia con inalatore singolo in pazienti con BPCO

N ENGL J MED 2018; 378: 1671-80

Commento di Luca Bianchi

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

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

LANCET RESPIR MED 2018; 6: 368-78

Commento di Alessia Verduri

TERAPIA INTENSIVA E NIV

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

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

CRIT CARE 2018; 22: 109

Commento di Ernesto Crisafulli

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

Responsabili Scientifici: Enrico M. Clini, Giuseppe Insalaco

ID ECM: 232774

ID Provider: 4921

Figure Professionali: Medico Chirurgo, Fisioterapista, Infermiere

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

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

Crediti formativi ECM: 3

www.fad.sintexservizi.it

Malattie delle vie aeree

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

Triplice verso doppia terapia con inalatore singolo in pazienti con BPCO

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

N ENGL J MED 2018; 378: 1671-80

L'ABSTRACT ORIGINALE

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

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

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

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

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

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

L'ABSTRACT TRADOTTO

Background: Ancora incerti sono i benefici terapeutici legati alla tripla associazione con steroidi inalatorio (ICS), antimuscarinico (LAMA) e β_2 -agonista (LABA) a lunga durata di azione, rispetto alla doppia associazione sia essa ICS-LABA o LAMA-LABA, nei pazienti con BPCO.

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

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

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

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

IL COMMENTO EDITORIALE

di Luca Bianchi¹

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

Nel corso degli ultimi due anni è stata studiata l'efficacia di una strategia farmacologica più aggressiva con tripla combinazione (LABA/LAMA/ICS) anche nei pazienti con caratteristiche di gravità funzionale (FEV₁) e clinica (frequenza/tipo di riacutizzazioni) assimilabili a quelle per i quali esiste una prevalente raccomandazione per utilizzo di combinazione LABA/LAMA. La triplice combinazione sembra più efficace di LABA/LAMA, a parità di caratteristiche del paziente, in particolare se considerata come approccio *step-up* rispetto all'utilizzo raccomandato di farmaci broncodilatatori combinati. Ancora scarse sono le evidenze di confronto testa-testa, all'interno di uno studio clinico, tra triplo farmaco (LABA/LAMA/ICS), associazione LABA/LAMA e associazione ICS/LABA.

IL MESSAGGIO CLINICO

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

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

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

¹ Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus, Rovato (BS), lubianchi@dongnocchi.it

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

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

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

LANCET RESPIR MED 2018; 6: 368-78

L'ABSTRACT ORIGINALE

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

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

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

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

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

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

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

L'ABSTRACT TRADOTTO

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

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

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

Risultati: Nel periodo compreso tra il 18 Maggio 2015 e il 20 Aprile 2017, abbiamo assegnato alla terapia e in modalità random 62 pazienti fra quelli eleggibili; 30 alla sequenza indacaterolo-glicopirronio seguita da placebo e 32 alla sequenza placebo seguito da indacaterolo-glicopirronio. I pazienti assegnati ai periodi di trattamento sono stati valutati mediante un'analisi *intent-to-treat*. A causa di 2 violazioni del protocollo i pazienti inclusi nella analisi *per-protocol* sono stati 60. Il trattamento in entrambi i periodi è stato completato da 57 pazienti. A seguito del trattamento con indacaterolo-glicopirronio il volume di riempimento telediastolico del ventricolo sinistro è aumentato da una media di 55,46 mL/m² (DS 15,89) al basale a una media *least-squares* (LS) di 61,76 mL/m² (IC 95% 57,68-65,84), rispetto a una media di 56,42 mL/m² al basale (13,54) a una media di 56,53 mL/m² (52,43-60,62) dopo placebo (LS media della differenza fra trattamenti pari a 5,23 mL/m² [IC 95% 3,22-7,25; $p < 0.0001$]). Gli eventi avversi più frequenti riportati durante terapia con indacaterolo-glicopirronio sono stati tosse (9 pazienti su 59 [15%]) e irritazione faringea (7 pazienti [12%]). Durante l'utilizzo di placebo gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea (5 pazienti su 61 [8%]) e infezione delle alte vie respiratorie (4 casi [7%]). Due pazienti hanno riportato eventi secondari maggiori: uno (2%) dopo indacaterolo-glicopirronio (tumore dell'endometrio) e uno (2%) dopo placebo (infarto miocardico); entrambi non sono stati messi in relazione all'assunzione dei trattamenti. Nessun paziente è deceduto durante lo studio.

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

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

IL COMMENTO EDITORIALE

di Alessia Verduri¹

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

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

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

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

IL MESSAGGIO CLINICO

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

¹ SC Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU di Modena, Policlinico di Modena - SSR Emilia Romagna, Modena, alessia.verduri@unimore.it

Terapia intensiva e NIV

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

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

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

CRIT CARE 2018; 22: 109

L'ABSTRACT ORIGINALE

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

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

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

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

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

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

L'ABSTRACT TRADOTTO

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

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

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

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

IL COMMENTO EDITORIALE di Ernesto Crisafulli¹

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

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

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

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

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

IL MESSAGGIO CLINICO

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

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

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

Responsabili Scientifici: Enrico M. Clini, Giuseppe Insalaco

ID ECM: 232774

ID Provider: 4921

Figure Professionali: Medico Chirurgo, Fisioterapista, Infermiere

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

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

Crediti formativi ECM: 3

www.fad.sintexservizi.it