

# Commenti della letteratura internazionale

a cura di

**Enrico M. Clini**

**Giuseppe Insalaco**



## ONCOLOGIA

Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries

*Trend globale di sopravvivenza per tumore nel periodo 2000-14 (CONCORD-3): analisi individuale su 37.513.025 di pazienti con diagnosi confermata di uno fra 18 gruppi di neoplasie derivata da 322 registri di popolazione in 71 paesi*

LANCET 2018; 391:1023-75

Commento di Gherardo Siscaro

## PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI DIFFUSE

The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

*Il Registro Europeo della IPF (eurIPFreg): caratteristiche e sopravvivenza dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica*

RESPIR RES 2018; 19:141

Commento di Ernesto Crisafulli

## RIABILITAZIONE

Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults. A randomized clinical trial

*Effetto della cicloergometria in-bed e della stimolazione elettrica neuromuscolare del quadricipite sulla forza muscolare nei pazienti adulti di area critica. Studio clinico randomizzato controllato*

JAMA 2018; 320:368-78

Commento di Enrico M. Clini

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal **15 Ottobre 2018** al **30 Aprile 2019**.

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

**ID ECM:** 241180

**ID Provider:** 4921

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

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

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

**Crediti formativi ECM:** 3

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

## Oncologia

**Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries**

*Trend globale di sopravvivenza per tumore nel periodo 2000-14 (CONCORD-3): analisi individuale su 37.513.025 di pazienti con diagnosi confermata di uno fra 18 gruppi di neoplasie derivata da 322 registri di popolazione in 71 paesi*

ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, HAREWOOD R, MATZ M, NIKŠIĆ M, BONAVENTURE A, VALKOV M, JOHNSON CJ, ESTÈVE J, OGUNBIYI OJ, AZEVEDO E SILVA G, CHEN WQ, ESER S, ENGHOLM G, STILLER CA, MONNEREAU A, WOODS RR, VISSER O, LIM GH, AITKEN J, WEIR HK, COLEMAN MP; CONCORD WORKING GROUP

*LANCET 2018; 391:1023-75*

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** In 2015, the second cycle of the CONCORD programme established global surveillance of cancer survival as a metric of the effectiveness of health systems and to inform global policy on cancer control. CONCORD-3 updates the worldwide surveillance of cancer survival to 2014.

**Methods:** CONCORD-3 includes individual records for 37.5 million patients diagnosed with cancer during the 15-year period 2000-14. Data were provided by 322 population-based cancer registries in 71 countries and territories, 47 of which provided data with 100% population cover-

age. The study includes 18 cancers or groups of cancers: oesophagus, stomach, colon, rectum, liver, pancreas, lung, breast (women), cervix, ovary, prostate, and melanoma of the skin in adults, and brain tumours, leukaemias, and lymphomas in both adults and children. Standardised quality control procedures were applied; errors were rectified by the registry concerned. We estimated 5-year net survival. Estimates were age-standardised with the International Cancer Survival Standard weights.

**Findings:** For most cancers, 5-year net survival remains among the highest in the world in the USA and Canada, in Australia

and New Zealand, and in Finland, Iceland, Norway, and Sweden. For many cancers, Denmark is closing the survival gap with the other Nordic countries. Survival trends are generally increasing, even for some of the more lethal cancers: in some countries, survival has increased by up to 5% for cancers of the liver, pancreas, and lung. For women diagnosed during 2010-14, 5-year survival for breast cancer is now 89.5% in Australia and 90.2% in the USA, but international differences remain very wide, with levels as low as 66.1% in India. For gastrointestinal cancers, the highest levels of 5-year survival are seen in southeast Asia: in South Korea for cancers of the stomach (68.9%), colon (71.8%), and rectum (71.1%); in Japan for oesophageal cancer (36.0%); and in Taiwan for liver cancer (27.9%). By contrast, in the same world region, survival is generally lower than elsewhere for melanoma of the skin (59.9% in South Korea, 52.1% in Taiwan, and 49.6% in China), and for both lymphoid malignancies (52.5%, 50.5%, and 38.3%) and myeloid malignancies (45.9%, 33.4%, and 24.8%). For children diagnosed during 2010-14, 5-year survival for acute lymphoblastic leukaemia ranged from 49.8% in Ecuador to 95.2% in Finland. 5-year survival from brain tumours in children is higher than for adults but the global range is very wide (from 28.9% in Brazil to nearly 80% in Sweden and Denmark).

**Interpretation:** The CONCORD programme enables timely comparisons of the overall effectiveness of health systems in providing care for 18 cancers that collectively represent 75% of all cancers diagnosed worldwide every year. It contributes to the evidence base for global policy on cancer control. Since 2017, the Organisation for Economic Co-operation and Development

has used findings from the CONCORD programme as the official benchmark of cancer survival, among their indicators of the quality of health care in 48 countries worldwide. Governments must recognise population-based cancer registries as key policy tools that can be used to evaluate both the impact of cancer prevention strategies and the effectiveness of health systems for all patients diagnosed with cancer.

**Funding:** American Cancer Society; Centers for Disease Control and Prevention; Swiss Re; Swiss Cancer Research foundation; Swiss Cancer League; Institut National du Cancer; La Ligue Contre le Cancer; Rossy Family Foundation; US National Cancer Institute; and the Susan G Komen Foundation.

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** Nel 2015, il secondo ciclo del programma CONCORD ha stabilito la sorveglianza globale della sopravvivenza dal cancro come parametro dell'efficacia dei sistemi sanitari con lo scopo di informare la politica globale sul controllo della malattia. CONCORD-3 aggiorna la sorveglianza mondiale della sopravvivenza dal cancro all'anno 2014.

**Metodi:** CONCORD-3 include record individuali per 37 milioni di pazienti con diagnosi di cancro durante un periodo di 15 anni: 2000-14. I dati sono stati forniti da 322 registri di popolazione in 71 paesi e territori, 47 dei quali hanno fornito dati con una copertura della popolazione del 100%. Lo studio include 18 cancro o gruppi di tumori: esofago, stomaco, colon, retto, fegato, pancreas, polmone, seno (donne), cervice uterina, ovaie, prostata e melanoma della pelle negli adulti, e tumori cerebrali, leucemie e linfomi sia negli adulti che nei bam-

bini. Sono state applicate procedure di controllo della qualità standardizzate; gli errori sono stati rettificati dal registro in questione. La sopravvivenza netta è stata stimata a 5 anni standardizzata per età con i riferimenti internazionali di sopravvivenza.

**Risultati:** Per la maggior parte dei tumori, la sopravvivenza a 5 anni rimane tra le più alte al mondo negli Stati Uniti e in Canada, in Australia e Nuova Zelanda, e in Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia. Per molti tumori, la Danimarca sta colmando il divario di sopravvivenza con gli altri paesi nordici. Le tendenze di sopravvivenza sono in generale in aumento, anche per alcuni dei tumori più letali: in alcuni paesi, la sopravvivenza è aumentata fino al 5% per i tumori di fegato, pancreas e polmone. Per le donne che hanno avuto una diagnosi durante il 2010-14, la sopravvivenza a 5 anni per il cancro al seno è ora 89,5% in Australia e 90,2% negli Stati Uniti, ma le differenze internazionali rimangono molto ampie, con livelli bassi come il 66,1% in India. Per i tumori gastrointestinali, i livelli più alti di sopravvivenza a 5 anni sono osservati nel sudest asiatico: in Corea del Sud per tumori dello stomaco (68,9%), colon (71,8%) e retto (71,1%); in Giappone per il carcinoma esofageo (36,0%) e a Taiwan per il cancro del fegato (27,9%). Al contrario, nella stessa regione del mondo, la sopravvivenza è generalmente più bassa che altrove per il melanoma della pelle (59,9% in Corea del Sud, 52,1% a Taiwan e 49,6% in Cina), e per entrambi i tumori maligni linfoidi (52,5%, 50,5% e 38,3%) e mieloidi (45,9%, 33,4% e 24,8%). Per i bambini diagnosticati nel corso del 2010-14, la sopravvivenza a 5 anni per la leucemia linfoblastica acuta

era compresa tra il 49,8% in Ecuador e il 95% in Finlandia. La sopravvivenza a 5 anni dai tumori cerebrali nei bambini è più alta rispetto agli adulti, ma il range è nel complesso molto ampio (dal 28% al 9% in Brasile a quasi l'80% in Svezia e Danimarca).

**Interpretazione:** Il programma CONCORD consente confronti tempestivi dell'efficacia complessiva dei sistemi sanitari nel fornire assistenza per 18 tumori che rappresentano collettivamente il 75% di tutti quelli diagnosticati nel mondo ogni anno. Contribuisce la base di prove per la politica globale sul controllo del cancro. Dal 2017, l'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico ha utilizzato i risultati del programma CONCORD come riferimento ufficiale per la sopravvivenza dal cancro, tra i loro indicatori della qualità dell'assistenza sanitaria, in 48 paesi in tutto il mondo. I governi devono riconoscere i registri sui tumori basati sulla popolazione come strumenti politici chiave che possono essere utilizzati per valutare sia l'impatto delle strategie di prevenzione dal cancro che l'efficacia dei sistemi sanitari in tutti i pazienti con diagnosi di tumore.

### **IL COMMENTO EDITORIALE** *di Gherardo Siscaro<sup>1</sup>*

Secondo i dati del programma di sorveglianza CONCORD l'incidenza del cancro continua ad aumentare a livello mondiale, sia nei paesi "benestanti" che, soprattutto, in quelli a medio e basso reddito. Tutto ciò nonostante la

<sup>1</sup> U.O. Fisiopatologia Respiratoria, Clinica ad Alta Spec. Dip. Oncologico III° liv. "La Maddalena", Palermo, gherardosiscaro@gmail.com

prevenzione e l'implementazione delle tecnologie diagnostiche, seppure talora lenta e incompleta anche nei paesi ad alto reddito. Monitorare l'efficacia dei sistemi sanitari nazionali e regionali nel trattamento e nella cura di questi pazienti diventa quindi sempre più cruciale.

Questo programma CONCORD offre anzitutto la possibilità di confronto dell'efficacia dei sistemi sanitari nel fornire cure oncologiche nel loro complesso e fornisce la base di dati per la programmazione della politica globale per il controllo del cancro.

La terza parte del programma (CONCORD-3) indaga quasi 1 miliardo di persone in tutto il mondo e include i 15 tumori più comuni negli adulti ed i tre tumori più frequenti nei bambini, complessivamente il 75% di tutte le neoplasie diagnosticate a livello mondiale. I dati per tumore polmonare sono disponibili per oltre 6 milioni di pazienti adulti presi da 290 registri in 61 paesi e indicano sopravvivenza netta a 5 anni standardizzata per età compresa fra 10 e 20% nella maggior parte dei paesi; i paesi in cui si è registrato un maggiore aumento della sopravvivenza (di oltre il 10%) per questo tumore sono stati la Cina e la Corea.

Quello che maggiormente si evidenzia da questo 3° aggiornamento del programma CONCORD è che il costo economico globale del trattamento dei 12,9 milioni nuovi pazienti con diagnosi di cancro in tutto il mondo nel 2009 è stato stimato in 285 miliardi di dollari, con previsione di aumento del 23%, negli USA tra il 2010 e il 2020, esclusivamente sulla base del cambiamento dei dati demografici in incidenza, a pari probabilità di sopravvivenza e costo della cura. Ciò significa che se il costo del trattamento

aumenta del 2% all'anno nella prima e nell'ultima fase del trattamento, il costo complessivo può raggiungere un incremento fino al 39%. Se i tassi di incidenza continueranno a salire, la prevalenza di "sopravvissuti" ai tumori farà aumentare ulteriormente i costi di cura.

### **IL MESSAGGIO CLINICO**

I governi devono riconoscere i registri per i tumori basati sulla popolazione come strumenti politici chiave che possono essere utilizzati per valutare sia l'impatto delle strategie di prevenzione del cancro che l'efficacia dei sistemi sanitari per tutti questi pazienti. Pertanto, occorre fornire risorse adeguate al fine di: registrare tutti i pazienti con tumore in modo tempestivo e quindi disporre dei dati sulla mortalità locale aggiornata e dello stato di salute dei pazienti, specialmente nei paesi a basso e medio reddito, per promuovere attività governative efficaci nel tempo.

## Pneumopatie interstiziali diffuse

The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

*Il Registro Europeo della IPF (eurIPFreg): caratteristiche e sopravvivenza dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica*

GUENTHER A, KRAUSS E, TELLO S, WAGNER J, PAUL B, KUHN S, MAURER O, HEINEMANN S, COSTABEL U, BARBERO MAN, MÜLLER V, BONNIAUD P, VANCHERI C, WELLS A, VASAKOVA M, PESCI A, SOFIA M, KLEPETKO W, SEEGER W, DRAKOPANAGIOTAKIS F, CRESTANI B

*RESPIR RES* 2018; 19:141

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** Since 2009, IPF patients across Europe are recruited into the eurIPFreg, providing epidemiological data and biomaterials for translational research.

**Methods:** The registry data are based on patient and physician baseline and follow-up questionnaires, comprising 1700 parameters. The mid- to long-term objectives of the registry are to provide clues for a better understanding of IPF phenotype sub-clusters, triggering factors and aggravating conditions, regional and environmental characteristics, and of disease behavior and management.

**Results:** This paper describes baseline data of 525 IPF subjects recruited from 11/2009 until 10/2016. IPF patients had a mean age of 68.1 years, and sought medical advice due to insidious dyspnea (90.1%), fatigue (69.2%), and dry coughing (53.2%). A surgical lung biopsy was performed in 32% in 2009, but in only 8% of the cases in 2016, possibly due to increased numbers of cryobiopsy. At the time of inclusion in the eurIPFreg, FVC was  $68.4\% \pm 22.6\%$  of predicted value,  $DL_{CO}$  ranged at  $42.1\% \pm 17.8\%$  of predicted value (mean value  $\pm$  SD). Signs of pulmonary hypertension were found in 16.8%. Steroids,

*immunosuppressants and N-Acetylcysteine declined since 2009, and were replaced by antifibrotics, under which patients showed improved survival ( $p = 0.001$ ).*

**Conclusions:** *Our data provide important insights into baseline characteristics, diagnostic and management changes as well as outcome data in European IPF patients over time.*

**Trial Registration:** *The eurIPFreg and eurIPFbank are listed in ClinicalTrials.gov (NCT02951416).*

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** A partire dal 2009 i pazienti europei affetti da IPF sono inseriti nel registro *eurIPFreg*, che fornisce dati di carattere epidemiologico e sui biomarcatori utili per la ricerca traslazionale.

**Metodi:** Il registro si basa su dati provenienti da questionari forniti a medici e pazienti all'ingresso e successivamente nel *follow-up*, e include 1.700 variabili. Obiettivi a medio e lungo termine del registro sono quelli di ottenere informazioni su diversi fenotipi e *cluster* di pazienti con IPF, sui fattori *trigger* delle riacutizzazioni della malattia, sulle caratteristiche geografiche e di ambiente, sui differenti comportamenti di gestione clinica.

**Risultati:** Questo studio descrive i dati al tempo iniziale di *inclusion* in 525 individui con IPF reclutati nel registro da novembre 2009 fino a ottobre 2016. L'età media dei pazienti era di 68,1 anni, e i principali sintomi clinici riferiti al medico erano dispnea insidiosa (90,1%), senso di fatica (69,2%), tosse secca (53,2%). Una biopsia polmonare era disponibile nel 32% dei casi nel 2009, e solo nell'8% nel 2016, verosimilmente a motivo dell'aumentato numero di casi

con accesso alla criobiopsia. Nel registro *eurIPFreg*, al momento della *inclusion*, i dati sulla capacità vitale forzata (FVC) indicavano un valore pari al  $68,4 \pm 22,6\%$  del predetto, quelli sulla  $DL_{CO}$  erano pari al  $42,1 \pm 17,8\%$  del teorico. Segni di ipertensione polmonare erano presenti nel 16,8% della popolazione inclusa. L'utilizzo di steroidi, immunosoppressori e N-acetilcisteine si riduce progressivamente a partire dal 2009, rimpiazzati da un *increment* di uso di antifibrotici con concomitante segnale di miglioramento della sopravvivenza ( $p = 0,001$ ).

**Conclusioni:** Questi dati di registro mettono a disposizione importanti informazioni sulle caratteristiche iniziali, sulla gestione diagnostica-terapeutica e sull'esito clinico nel tempo nei pazienti europei con IPF.

**Registrazione dello studio:** *eurIPFreg* e *eurIPFbank* sono registrati in ClinicalTrials.gov (NCT02951416).

## IL COMMENTO EDITORIALE di Ernesto Crisafulli<sup>1</sup>

I pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica (IPF) rappresentano un nuova e importante sfida per la pneumologia. Sono infatti ancora poco noti i meccanismi patogenetici ed evolutivi della malattia e le informazioni al riguardo provengono prevalentemente da *trial* clinici che hanno riguardato l'efficacia dei farmaci (soprattutto dei nuovi anti-fibrotici), ma non dalla esperienza *real-life*. La possibilità di raccogliere informazioni attraverso un registro come l'*eurIPFreg* ci offre

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Clinica Pneumologica, Università di Parma, [ernesto.crisafulli@unipr.it](mailto:ernesto.crisafulli@unipr.it)

pertanto una opportunità di approfondimento attraverso la acquisizione dei dati sulla popolazione trattata nella pratica corrente. L'approccio multidisciplinare, e la disponibilità di migliaia di variabili descrittive, di pertinenza sia del paziente che del medico, ha reso pregevole questo progetto.

Nel caso specifico del registro europeo in questione sono stati considerati oltre 1.000 pazienti (circa la metà con diagnosi di IPF), seguiti fino a 7 anni. 525 avevano una diagnosi confermata di IPF.

L'IPF si conferma come una patologia prevalente dell'età media-elevata, con elevato impatto clinico e scarsa sopravvivenza. Tra le categorie di variabili descrittive ricavabili da *eurIPFreg* (sintomi, comorbilità, approccio diagnostico, terapie) alcune hanno fornito uno scenario utile alla caratterizzazione del malato IPF tipo attuale (dispnea da sforzo, presenza di ipertensione arteriosa e patologia da reflusso gastroesofageo) e alle modalità prevalenti utilizzate per la diagnosi accurata (ad esempio la criobiopsia) e la terapia (farmaci anti-fibrotici). Tra i dati riportati è interessante notare che, mentre la mediana del tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi era di 6 mesi, la mediana dalla comparsa dei sintomi all'inclusione del registro aumentava a 36 mesi. Pertanto un terzo dei pazienti inclusi nel registro presentava già segni e cure che caratterizzano il paziente con malattia in stadio avanzato. Accade infatti che in questa, come in altre patologie a carattere evolutivo, riusciamo a cogliere solo aspetti della "coda" di un fenomeno piuttosto che della "testa". In ogni caso si tratta di informazioni dalla *real-life* che hanno arricchito complessivamente le conoscenze.

## IL MESSAGGIO CLINICO

La raccolta di dati mediante un registro informatizzato che coinvolge più centri specialistici in tutta Europa ha permesso di ottenere informazioni preziose e derivate dalla pratica clinica corrente su questa patologia rara. L'opportunità di seguire a lungo i pazienti "registrati" permetterà di chiarire anche l'evoluzione nel tempo e di identificare specifiche sottopopolazioni su cui mirare gli interventi.

## Riabilitazione

Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults. A randomized clinical trial

*Effetto della cicloergometria in-bed e della stimolazione elettrica neuromuscolare del quadricipite sulla forza muscolare nei pazienti adulti di area critica. Studio clinico randomizzato controllato*

FOSSAT G, BAUDIN F, COURTES L, BOBET S, DUPONT A, BRETAGNOL A, BENZEKRI-LEFÈVRE D, KAMEL T, MULLER G, BERCAULT N, BARBIER F, RUNGE I, NAY MA, SKARZYNSKI M, MATHONNET A, BOULAIN T

*JAMA 2018; 320:368-78*

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Importance:** Early in-bed cycling and electrical muscle stimulation may improve the benefits of rehabilitation in patients in the intensive care unit (ICU).

**Objective:** To investigate whether early in-bed leg cycling plus electrical stimulation of the quadriceps muscles added to standardized early rehabilitation would result in greater muscle strength at discharge from the ICU.

**Design, setting, and participants:** Single-center, randomized clinical trial enrolling critically ill adult patients at 1 ICU within an 1100-bed hospital in France. Enrollment lasted from July 2014 to June 2016 and there was a 6-month follow-up, which ended on November 24, 2016.

**Interventions:** Patients were randomized to early in-bed leg cycling plus electrical stimulation of the quadriceps muscles added to standardized early rehabilitation ( $n = 159$ ) or standardized early rehabilitation alone (usual care) ( $n = 155$ ).

**Main outcomes and measures:** The primary outcome was muscle strength at discharge from the ICU assessed by physiotherapists blinded to treatment group using the Medical Research Council grading system (score range, 0-60 points; a higher score reflects better muscle strength; minimal clinically important difference of 4 points). Secondary outcomes at ICU discharge included the number of ventilator-free days and ICU Mobility Scale score (range, 0-10; a higher score reflects better

walking capability). *Functional autonomy and health-related quality of life were assessed at 6 months.*

**Results:** Among 314 randomized patients, 312 (mean age, 66 years; women, 36%; receiving mechanical ventilation at study inclusion, 78%) completed the study and were included in the analysis. The median global Medical Research Council score at ICU discharge was 48 (interquartile range [IQR], 29 to 58) in the intervention group and 51 (IQR, 37 to 58) in the usual care group (median difference, -3.0 [95% CI, -7.0 to 2.8];  $P=.28$ ). The ICU Mobility Scale score at ICU discharge was 6 (IQR, 3 to 9) in both groups (median difference, 0 [95% CI, -1 to 2];  $p=.52$ ). The median number of ventilator-free days at day 28 was 21 (IQR, 6 to 25) in the intervention group and 22 (IQR, 10 to 25) in the usual care group (median difference, 1 [95% CI, -2 to 3];  $p=.24$ ). Clinically significant events occurred during mobilization sessions in 7 patients (4.4%) in the intervention group and in 9 patients (5.8%) in the usual care group. There were no significant between-group differences in the outcomes assessed at 6 months.

**Conclusions and relevance:** In this single-center randomized clinical trial involving patients admitted to the ICU, adding early in-bed leg cycling exercises and electrical stimulation of the quadriceps muscles to a standardized early rehabilitation program did not improve global muscle strength at discharge from the ICU.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02185989.

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Importanza:** L'allenamento precoce *in-bed* con cicloergometro e la stimolazione elettrica neuromuscolare possono

migliorare i benefici clinici nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (ICU).

**Obiettivo:** Valutare se l'allenamento precoce *in-bed* con cicloergometro e la stimolazione elettrica neuromuscolare del quadricipite aggiunti a un percorso formale di riabilitazione e fisioterapia possono generare un maggiore effetto sulla forza muscolare dei pazienti all'atto della dimissione dalla ICU.

**Disegno, setting, popolazione:** Studio clinico randomizzato monocentrico con arruolamento di adulti ammessi in ICU di ospedale con capienza di 1.100 posti letto in Francia. L'arruolamento è trascorso fra il luglio 2014 e il giugno 2016, con *follow-up* di 6 mesi, ed è terminato il 24 novembre 2016.

**Interventi:** I pazienti arruolati sono stati randomizzati per ricevere allenamento precoce *in-bed* con cicloergometro e stimolazione elettrica neuromuscolare del quadricipite in aggiunta alla riabilitazione ( $n=159$ ) oppure la sola riabilitazione (trattamento standard di riferimento) ( $n=155$ ).

**Outcome principali e misure:** Obiettivo principale era la valutazione della forza muscolare periferica alla dimissione dalla ICU, rilevata da fisioterapisti "ciechi" utilizzando la scala della *Medical Research Council* (range di punteggio, 0-60; punteggio maggiore identifica migliore forza; minima differenza clinica di efficacia pari a 4 punti). Obiettivi secondari includevano il numero di giorni liberi da ventilatore e la *ICU Mobility Scale* (range di punteggio, 0-10; punteggio maggiore identifica migliore capacità di deambulare). L'autonomia funzionale e la qualità di vita percepita dal paziente sono state specificamente valutate a distanza di 6 mesi.

**Risultati:** 312 pazienti (età media 66 anni; 36% donne; 78% in supporto di ventilazione) sui 314 randomizzati hanno completato lo studio e sono stati inclusi nelle analisi. Il punteggio medio *Medical Research Council* alla dimissione era 48 nel gruppo sperimentale (*interquartile range* [IQR], e 51 (IQR, da 37 a 58) nei controlli (differenza media -3,0 [IC 95%, da -7,0 a 2,8];  $p=,28$ ). Il punteggio *ICU Mobility Scale* alla dimissione era 6 (IQR, da 3 a 9) in entrambi i gruppi (differenza media 0 [IC 95%, da -1 a 2];  $p=,52$ ). Il numero di giornate libere da ventilazione a distanza di 28 giorni era 21 (IQR, da 6 a 25) nel gruppo sperimentale e 22 (IQR, da 10 a 25) nei controlli (differenza media 1 [IC 95%, da -2 a 3];  $p=,24$ ). Eventi avversi clinici significativi in corso di mobilitazione si sono verificati in 7 pazienti (4,4%) nel gruppo sperimentale e in 9 casi (5,8%) fra i controlli. Non si sono registrate differenze in termini di indicatori clinici misurati a distanza di 6 mesi nei due gruppi di studio.

**Conclusioni e rilevanza:** Questo studio monocentrico randomizzato che ha riguardato pazienti ricoverati in ICU ha mostrato che l'aggiunta di allenamento precoce *in-bed* con cicloergometro e la stimolazione elettrica neuromuscolare del quadricipite ad un formale percorso di riabilitazione e fisioterapia non producono effetti migliorativi sulla forza muscolare periferica alla dimissione.

**Registrazione dello studio:** ClinicalTrials.gov con numero NCT02185989.

## IL COMMENTO EDITORIALE di Enrico M. Clini<sup>1</sup>

L'approccio con protocollo riabilitativo progressivo e la fisioterapia in area critica sono considerate modalità di cura utili per i pazienti ammessi e costretti alle cure intensive. L'efficacia clinica, in termini di recupero funzionale, è stata documentata da vari studi, ed è tanto migliore quanto più precoce è l'applicazione dei protocolli specifici. Rimane, nonostante questo, ancora incertezza a riguardo di quale sia la strategia di cura più adatta specie in rapporto alla diversa gravità e tipologia del paziente (ad esempio medico o chirurgico), il che rende ancora non del tutto consistenti i dati di efficacia a parità di *outcome* clinici misurati. Spesso infatti alcune scale di misura per la valutazione della forza muscolare, della autonomia fisica e/o della percezione individuale di benessere valutate sui pazienti nel breve o medio-lungo periodo non sono del tutto applicabili a seconda del tipo di approccio fisioterapico utilizzato o della durata dello stesso, risultando così poco sensibili alle variazioni indotte dal trattamento. Per questo motivo è in corso un progetto nel Regno Unito (PRACTICE3) che ha anzitutto il principale obiettivo di identificare quelle che, sia da parte degli operatori che da parte dei pazienti, sono le misure di efficacia clinica più sensibili e riproducibili a seconda del tipo di trattamento.

Benchè lo studio di Fossat e collaboratori non dimostri vantaggi aggiuntivi dell'utilizzo precoce dell'allenamento ergometrico *in-bed* e della elettrostimo-

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

lazione muscolare nei pazienti critici reclutati, cionondimeno conferma che l'approccio riabilitativo graduale secondo modalità già testata nella letteratura precedente e utilizzato come modalità di controllo è del tutto favorevole per ottenere un vantaggio clinico misurabile nel breve e medio periodo (post dimissione dall'area critica). È infatti ipotizzabile che l'assenza di ogni tipo di approccio analogo come riferimento di cura non avrebbe sortito alcun effetto misurabile.

Si potrebbe quindi concludere che interventi specifici aggiuntivi rispetto ad una base di intervento riabilitativo standard non necessariamente e automaticamente producono effetti maggiori a parità di indicatori utilizzati. Né si può escludere che, viceversa, l'effetto aggiuntivo sul recupero della disabilità possa essere "catturato" e misurato da altri indicatori più specifici in relazione al tipo di trattamento.

## IL MESSAGGIO CLINICO

Sebbene in questo studio non sia dimostrato l'effetto clinico aggiuntivo e misurabile a seguito della adozione di trattamenti fisioterapici specifici in pazienti ammessi in area critica, l'approccio riabilitativo precoce non sembra dovere essere mai negato per i documentati effetti favorevoli sulla disabilità individuale.

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal **15 Ottobre 2018** al **30 Aprile 2019**.

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

**ID ECM:** 241180

**ID Provider:** 4921

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

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

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

**Crediti formativi ECM:** 3

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