

La via per la somministrazione di farmaci tramite nebulizzazione in epoca COVID-19: fatti e miti

Attilio Varricchio^{1,2}
Francesco Paolo Brunese¹

Una controversia si è accesa in merito all'impiego della nebulizzazione in epoca COVID-19.

Vi è chi, in un modo più o meno perentorio, ha espresso la propria opinione a favore di una presa di distanza dall'impiego dei nebulizzatori per effettuare terapie, farmacologiche e non, per inalazione. E chi, invece, nega che la nebulizzazione rappresenti un problema significativo. Tra i primi, si deve segnalare una recente circolare del Ministero della Salute che afferma di non somministrare farmaci mediante aerosol se in isolamento con altri conviventi per il rischio di diffusione del virus nell'ambiente.¹

Il presente articolo, d'altra parte, vuole limitarsi a esprimere considerazioni su un piano esclusivamente scientifico e non fornire indicazioni d'uso in contrasto a quanto riporta la circolare del Ministero della Salute. Ciò premesso, risulta opportuno quindi cercare di fare chiarezza introducendo *in primis* il concetto di *aerosol-generating*

procedure (AGP), ovvero procedure che generano aerosol.

Tale terminologia è nata in seguito allo studio della trasmissione della SARS (*severe acute respiratory syndrome*, ovvero sindrome respiratoria acuta grave) in cui si osservò che l'agente patogeno in gioco, il virus SARS-CoV-1, costantemente associato alla trasmissione tramite goccioline o tramite contatti diretti, sembrava avere il potenziale di infettare gli operatori sanitari per via aerea in particolare durante specifiche procedure.²

Su questa falsariga, si ricorda un importante documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2014, che si ritiene possa essere considerato un importante snodo sul concetto di AGP.³

In tale documento si parla in generale di *aerosol-generating procedure* definita sostanzialmente come una qualsiasi procedura medica che può produrre un aerosol con goccioline di varie dimensioni.

È stato scritto che usando questa definizione ci sono potenzialmente molte procedure mediche che potrebbero essere classificate come "generatrici di aerosol", ma se

¹ U.O.S.D. di Video-Endoscopia Diagnostica e Chirurgia delle vie Aeree, Ospedale San Gennaro, Napoli

² Associazione Italiana Vie Aeree Superiori (AIVAS), Napoli, attilio.varricchio@aivas.it

esse portino a un aumento del rischio di trasmissione di infezioni respiratorie è una questione diversa e importante.⁴

Inoltre, nel documento dell'OMS appa- re – anche se è solo accennata – l'espressione di *aerosol-generating procedures associated with increased risk of pathogen transmission* e in generale i termini della questione sono comunque descritti in modo adeguato. Rimane il fatto, che la versione concisa della definizione di AGP che si ritrova nel documento dell'OMS può aver forse contribuito al fatto che non vi sia a oggi una definizione condivisa di AGP.

Per esempio, una autorevole fonte definisce AGP quelle procedure mediche che generano aerosol che abbiano una maggiore probabilità di produrre aerosol rispetto alla tosse.⁵

Ma numerosissime sono le definizioni di AGP.

In una analisi della letteratura internazionale sulle AGP (e in particolare nelle *Online Appendices*) sono contate diverse decine di definizioni impiegate in documenti ufficiali e pubblicazioni accademiche internazionali.⁶

La migliore definizione, a parere di chi scrive, è la seguente: "AGP è una procedura medica che può provocare il rilascio di particelle sospese nell'aria (aerosol) dal tratto respiratorio durante il trattamento di qualcuno che si sospetta o si sa essere affetto da un agente infettivo trasmesso interamente o percorso delle goccioline" tratta da un documento ufficiale inglese di orientamento sulla prevenzione del COVID-10 dedicato specificatamente alle AGP.⁷

Le differenti definizioni possono facilitare una certa confusione e tutto ciò porta a una eccessiva generalizzazione dove AGP finisce per essere semplicemente una qualsiasi procedura medica associata a pro-

duzione di aerosol. Invece, sarebbe fondamentale distinguere all'interno delle AGP quelle procedure che producono semplice aerosol da quelle che producono un bioaerosol potenzialmente infettante.⁷

Nel già citato documento ufficiale inglese – per esempio – si riconosce tale differenza e la via di somministrazione dei farmaci tramite nebulizzazione non è considerata una AGP, nel senso che non è una procedura che produce bioaerosol potenzialmente infettante.⁷

Tale fonte riporta testualmente che "alcune procedure o apparecchiature possono generare un aerosol da materiale diverso dalle secrezioni del paziente, ma non si ritiene che rappresentino un rischio infettivo significativo per COVID-19. Le procedure in questa categoria includono nebulizzazione di farmaci e somministrazione di ossigeno e di ossido nitrico".⁷

Come ricorda la International Society for Aerosol in Medicine (ISAM) gli aerosol medicali prodotti da inalatori e nebulizzatori, come quelli contenenti broncodilatatori, agenti antinfiammatori, mucolitici, antivirali, antibiotici e prostanoidi non contengono agenti patogeni, a meno che i nebulizzatori non siano contaminati da pazienti o personale sanitario.

Gli aerosol medicali generati dai nebulizzatori derivano da una fonte che non è il paziente (bensì il fluido nell'ampolla del nebulizzatore) e non hanno dimostrato di trasportare particelle virali derivate dal paziente. Le preoccupazioni che l'aerosol medicale venga contaminato nei polmoni prima dell'espiazione non sono supportate da prove.

D'altra parte, quando una goccia nell'aerosol si fonde con un muco contaminato, cesserà di essere dispersa nell'aria e, quindi, non farà più parte di un aerosol.⁸ Questo è

in linea con una *review* sistematica che ha indagato il rischio di contagio con il virus SARS-CoV-1 con varie AGP dimostrando che il rischio di infezione per gli operatori sanitari risulta aumentato di 6,6 volte con l'intubazione, mentre in contrapposizione non si ha alcun aumento di rischio (0,9 volte) con la nebulizzazione.⁹ Tali dati non devono stupire, perché a differenza di altre procedure che generano aerosol e trasportano particelle contaminanti derivate da pazienti, il farmaco del nebulizzatore è considerato una fonte non collegata al paziente e quindi non in grado di generare – a meno che il nebulizzatore non sia contaminato – aerosol contenente agenti patogeni.

Si è però anche ipotizzato che l'aerosol-terapia induca tosse. D'altra parte, è stato sottolineato che i bioaerosol esalati potenzialmente infettanti, sia dalla tosse che dalla normale respirazione, non sono né evitati né limitati con l'uso di pMDI (*pressurized metered-dose inhaler*, ovvero sia bombole spray pre-dosate) o DPI (*dry powder inhaler*, ovvero sia inalatori di polvere secca).¹⁰

In effetti, sembrano essere le caratteristiche della formulazione del farmaco che possono determinare la tosse più che il riferimento a pMDI, DPI o nebulizzatori.¹¹

In particolare, non vi è alcuna differenza sostanziale nel meccanismo di generazione di bioaerosol potenzialmente infettanti durante la tosse comune e quella associata agli inalatori portatili e probabilmente entrambe sono in grado di generare una grande quantità di bioaerosol.

Pertanto, gli inalatori portatili non offrono alcun intrinseco vantaggio nel ridurre la produzione o la dispersione dei bioaerosol potenzialmente infettanti, generati dal paziente.¹⁰

Questi concetti trovano autorevoli avallati e ancora si può per esempio ricordare che

il NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) suggerisce che si può continuare a usare il nebulizzatore. Questo perché l'aerosol proviene dal fluido contenuto nella ampolla del nebulizzatore e non trasporta particelle virali dal paziente asmatico¹² o con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).¹³

La lista corrente delle AGP dell'OMS non contempla la nebulizzazione per l'erogazione di farmaci, ma solo specificatamente la nebulizzazione di soluzione ipertonica per l'induzione dello sputo.¹⁴

Anche il New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG) consiglia di continuare a utilizzare i nebulizzatori perché la somministrazione di farmaci tramite nebulizzazione non è considerata un rischio di contagio significativo.⁷

Si ricorda che il NERVTAG è un autorevole organo consultivo che fornisce consulenza al Chief Medical Officer per l'Inghilterra del governo del Regno Unito, che a sua volta consiglia il Dipartimento della Sanità e dell'Assistenza sociale britannico, nonché i ministri competenti in merito alle minacce da infezioni virali delle vie respiratorie.

Inoltre, anche fra gli otorinolaringoiatri vi è consapevolezza che un conto sono gli aerosol semplici provenienti dal nebulizzatore e tutt'altra cosa sono i bioaerosol potenzialmente infettanti provenienti dagli ammalati di COVID-19.¹⁵

In conclusione, si possono desumere alcune regole e misure protettive (si veda Tabella 1), nonché alcune considerazioni.

L'effettuazione di una seduta di aerosol dalla prospettiva di un paziente non infetto a casa, non dà luogo a pericoli noti correlati alle infezioni, tali da precludere l'uso di un nebulizzatore. Inoltre, l'uso di un trat-

CASA

Evitare che il paziente rimanga in presenza di altre persone. Deve cioè rimanere in isolamento da altri conviventi. Nel caso in cui il paziente sia di età pediatrica, il genitore o il *tutor* potrà rimanere accanto al minore, con opportuni accorgimenti di protezione quali, in primo luogo, una mascherina appropriata. Regole che devono essere tenute presenti anche in corso di una seduta di nebulizzazione.

Rigorosa igiene del nebulizzatore.

Tenere il paziente in una area in cui far circolare l'aria, cioè in cui arieggiare spesso. La regola di arieggiare deve essere tenuta presente anche in corso di una seduta di nebulizzazione. In particolare, se è possibile, eseguire la nebulizzazione in prossimità di finestre aperte/aree di maggiore circolazione d'aria.

OSPEDALE

Rispetto di rigorose linee guida igienico-sanitarie. Regola che deve essere tenuta presente anche in corso di una seduta di nebulizzazione.

Uso di DPI^a in presenza di pazienti infetti. Regola che deve essere tenuta presente anche in corso di una seduta di nebulizzazione.

Uso, se disponibili, di camere a pressione negativa. Regola che deve essere tenuta presente anche in corso di una seduta di nebulizzazione.

Gettare/disinfettare i DPI^a dopo ogni utilizzo. Regola che deve essere tenuta presente anche in corso di una seduta di nebulizzazione.

Mantenere una distanza di almeno 1,8 m dal paziente quando possibile. Regola che deve essere tenuta presente anche in corso di una seduta di nebulizzazione.

Tabella 1. Misure protettive in caso di COVID-19 da tener presente anche per la somministrazione di farmaci tramite nebulizzazione in ambito domiciliare e ospedaliero (mod. da Sethi S et al., 2020).¹⁷ DPI^a = Dispositivi di Protezione Individuali; includono respiratori/maschere facciali N95, protezione per gli occhi, camici e guanti.

tamento per nebulizzazione di un paziente con COVID-19 a casa non ha rischi noti per quel paziente. Infine, in presenza di un paziente con COVID-19 – accertato o sospetto, a casa ma anche in ospedale – si devono attuare delle misure di prevenzione. La persona con sospetta o accertata infezione COVID-19 deve stare lontana dagli altri familiari, se possibile, in una stanza singola e frequentemente ben ventilata. Chi assiste il malato deve indossare una mascherina chirurgica accuratamente posizionata sul

viso quando si trova nella stessa stanza. Le mani vanno spesso accuratamente lavate con acqua e sapone, etc.¹⁶

Tali misure preventive si devono attuare a prescindere che il paziente esegua o non esegua sedute di aerosolterapia per nebulizzazione, poiché è il paziente la sorgente del virus e non vi sono dati a sostegno del fatto che la nebulizzazione incrementi la carica virale emessa dal paziente.

Su un piano squisitamente scientifico, le uniche specifiche attenzioni da imple-

mentare nel caso in cui un paziente con COVID-19, accertato o sospetto, effettui a domicilio una seduta di aerosolterapia per nebulizzazione fanno riferimento all'adozione di regole di igiene collegate al nebulizzatore. In particolare, dopo ogni seduta di aerosolterapia, tutte le componenti dell'apparecchio vanno smontate e lavate accuratamente, seguendo scrupolosamente i tempi e i modi descritti nel libretto delle istruzioni. Tale operazione – in realtà – dovrebbe essere sempre eseguita, ma nel caso di un paziente COVID-19 positivo, essa risulta ancor più inopportuna.

Bibliografia

- 1) Ministero della Salute. *Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2*. Circolare del 30 novembre 2020.
- 2) Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection (ARHAI Scotland), National Services Scotland (NHS). *Assessing the evidence base for medical procedures which create a higher risk of respiratory infection transmission from patient to healthcare worker*. Version 1.1. 16 October 2020.
- 3) World Health Organization (WHO). *Infection prevention and control of epidemic-and pandemic prone acute respiratory infections in health care*. Geneva: World Health Organization, 2014.
- 4) Health Protection Scotland. *Rapid Review of the literature: Assessing the infection prevention and control measures for the prevention and management of COVID-19 in health and care settings*. Version 8.0. 5 November 2020.
- 5) GOV.UK. *Guidance. Respiratory tract infections: infection control. Guidance on transmission routes and precautions in healthcare settings*. Last updated 2 November 2016.
- 6) JACKSON T, DEIBERT D, WYATT G, ET AL. *Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review*. *BMJ Open Respir Res* 2020;7:e000730.
- 7) GOV.UK. *COVID-19 infection prevention and control guidance: aerosol generating procedures*. Updated 20 October 2020.
- 8) FINK JB, EHRMANN S, LI J, ET AL. *Reducing aerosol-related risk of transmission in the era of COVID-19: an interim guidance endorsed by the International Society of Aerosols in Medicine*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2020;33:300-4.
- 9) TRAN K, CIMON K, SEVERN M, ET AL. *Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review*. *PLoS One* 2012;7:e35797.
- 10) CAZZOLA M, ORA J, BIANCO A, ET AL. *Guidance on nebulization during the current COVID-19 pandemic*. *Respir Med* 2020;176:106236.
- 11) SAHAKIPIJARN S, SMYTH HDC, MILLER DP, WEERS JG. *Post-inhalation cough with therapeutic aerosols: Formulation considerations*. *Adv Drug Deliv Rev* 2020;165-166:127-41.
- 12) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *COVID-19 rapid guideline: severe asthma*. NICE guideline [NG166]. 3 April 2020.
- 13) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. NICE guideline [NG168]. 9 April 2020.
- 14) World Health Organization (WHO). *Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed*. Interim guidance. 29 June 2020.
- 15) Ear, Nose and Throat surgery (ENT UK). *ENTUK Guidelines for changes in ENT during COVID-19 Pandemic*. 20 March 2020.
- 16) World Health Organization (WHO). *Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts*. Interim guidance. 13 August 2020.
- 17) SETHI S, BARJAKTAREVIC IZ, TASHKIN DP. *The use of nebulized pharmacotherapies during the COVID-19 pandemic*. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620954366.