

www.chestjournal.org



CHEST

THE CARDIOPULMONARY
AND CRITICAL CARE JOURNAL

FOR PULMONOLOGISTS, CARDIOLOGISTS, CARDIOTHORACIC SURGEONS,
CRITICAL CARE PHYSICIANS, AND RELATED SPECIALISTS

Asma

Risultati della TC ad alta risoluzione in pazienti con asma quasi fatale. Confronto tra pazienti con asma di grado da lieve a severo e soggetti normali di controllo e modificazioni delle vie aeree dopo trattamento steroideo (p 9)

Young-Mok Lee e Coll.

Editoriale a commento di Ciancio, Spicuzza e Di Maria

Critical care

Criteri di inclusione per gli studi clinici sulla sepsi. Le definizioni di sepsi della Consensus Conference dell'ACCP/SCCM hanno avuto un impatto sulla comunità scientifica? (p 35)

Stephen Trzeciak e Coll.

Espettorato

Influenza dell'età sulle conte cellulari differenziali dell'espettorato indotto nei soggetti normali (p 5)

Rebecca A. Thomas e Coll.

Review

Fibrosi polmonare idiopatica. Sfide e opportunità per il clinico e il ricercatore (p 39)

Jeffrey J. Swigris e Coll.

Sonno e respirazione

Accuratezza del monitoraggio dei disturbi respiratori nel sonno in un'unità coronarica (p 24)

Margot A. Skinner e Coll.

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST,
OFFICIAL PUBLICATION OF
THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

MIDIA Edizioni
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)

www.midiaonline.it

Siete alla ricerca di un servizio di assistenza domiciliare per i vostri pazienti?

Vitalaire offre i più completi servizi nelle cure a domicilio.

VitalAire offre i più completi servizi nelle Cure a Domicilio:

- Ossigenoterapia
- Ventiloterapia
- Ospedalizzazione Domiciliare
- Nutrizione Artificiale
- Telemedicina

Per assistere al meglio i vostri pazienti potete tranquillamente affidarli a noi.



Curare bene i vostri pazienti per noi è essenziale

Broncodilatazione No Limits.

 **ATIMOS[®]**
12 mcg
*soluzione pressurizzata
per inalazione*

Formoterolo in *forma perfetta.**



La forma* farmaceutica di ATIMOS[®], primo broncodilatatore long-acting spray CFC-free, è possibile grazie a Modulite[®], una soluzione tecnologica innovativa studiata e brevettata da Chiesi. Il risultato: elevate performance terapeutiche, ampia accettabilità da parte del paziente e rispetto dell'ecosistema ambientale.

 **chiesi**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione. **2. COMPOSIZIONI QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni erogazione contiene: Principio attivo: formoterolo fumarato 12 microgrammi. Per gli eccipienti: vedi sezione 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione pressurizzata per inalazione. Contiene come propellente HFA 134a - norflurano, non dannoso per l'ozono stratosferico. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Prevenzione e trattamento del broncospasmo in pazienti con broncopneumopatie ostruttive, quali asma bronchiale e bronchite cronica, con o senza enfisema, come pure del broncospasmo indotto da allergeni, da sforzo o da freddo. Dal momento che il farmaco è dotato di una azione molto protratta nel tempo (sino alle 12 ore), una terapia di mantenimento di due somministrazioni quotidiane è in grado di controllare quelle forme broncospastiche di frequente riscontro nelle broncopneumopatie croniche, sia di giorno che di notte. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La terapia è riservata agli adulti, compresi i pazienti anziani, ed ai bambini oltre i 6 anni di età. **Terapia di mantenimento e profilassi:** da una a due spruzzi da 12 mcg (12-24 mcg) due volte al giorno. Se necessario possono essere assunti durante il giorno per il sollievo dai sintomi uno o due spruzzi aggiuntivi oltre a quelli prescritti per la terapia di mantenimento. Comunque se la necessità di spruzzi aggiuntivi è più che occasionale (per es. più di due giorni alla settimana) deve essere richiesto un ulteriore parere medico per rivedere la terapia, in quanto questo può significare che si sta verificando un peggioramento della malattia di base. **Profilassi del broncospasmo da sforzo o prima di un'inevitabile esposizione ad allergene noto:** deve essere inalato uno spruzzo da 12 mcg, con 15 minuti circa di anticipo. In pazienti con asma grave possono essere necessari due spruzzi da 12 mcg. **Istruzioni per l'uso.** Per l'utilizzo eseguire le seguenti operazioni. Il buon esito del trattamento dipende da un corretto uso dell'inalatore. Prova del funzionamento dell'inalatore: prima di impiegare l'inalatore per la prima volta oppure se esso non sia stato usato per tre giorni o più, rimuovere la chiusura di protezione del boccaglio premendolo delicatamente sui lati e premere una volta nell'aria per rilasciare una erogazione in modo da assicurarsi dell'effettivo funzionamento. Nell'uso seguire attentamente le seguenti istruzioni: 1) tenere l'erogatore tra il pollice e l'indice, con il boccaglio dalla parte inferiore; 2) togliere la chiusura di protezione; 3) effettuare una espirazione completa e quindi collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse; 4) inspirare a lungo e profondamente con la sola bocca, contemporaneamente premere con l'indice una sola volta. Terminata l'inspirazione trattenere il respiro il più a lungo possibile. Terminate le inalazioni, richiudere il boccaglio con la chiusura di protezione. Il boccaglio va sempre tenuto pulito. La pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione. Nei bambini le inalazioni devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un adulto. È utile chiudere le narici del bambino durante l'inalazione. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Tachiaritmie, blocco atrioventricolare di terzo grado, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, sindrome del QT lungo idiopatica o indotta da farmaci (intervallo QTc > di 0,44 secondi), ipertiroidismo severo. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedi sezione 4.6 "Gravidanza e allattamento"). Bambini di età inferiore ai 6 anni. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego. Terapia antinfiammatoria.** In generale, se viene richiesta una regolare terapia con β_2 -agonisti, i pazienti asmatici dovrebbero ricevere una regolare terapia antinfiammatoria. Pertanto se viene raccomandata una terapia con ATIMOS si dovrebbe anche valutare la necessità di prescrivere, in aggiunta, una terapia antinfiammatoria. Se i pazienti ricevono già tale terapia (a base di corticosteroidi inalatori od orali) questa dovrebbe essere continuata senza alcuna modifica, anche quando si manifesti un miglioramento dei sintomi. Qualora la sintomatologia persistesse o si rendesse necessario un aumento della dose di ATIMOS, vanno prese in considerazione la possibilità di un peggioramento della malattia di base e la necessità di rivedere la terapia. **Malattie concomitanti.** Deve essere posta particolare cautela, soprattutto per ciò che riguarda la dose di ATIMOS, nei pazienti che presentino in concomitanza le seguenti condizioni patologiche: cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ipertensione grave, aritmie cardiache, scompenso cardiaco, diabete mellito, ipertrofia prostatica, glaucoma. A causa dell'effetto iperglicemizzante dei β_2 -stimolanti, nei pazienti diabetici dovrebbero essere prescritti ulteriori controlli della glicemia. **Ipokaliemia.** La terapia con farmaci β_2 -agonisti potenzialmente può provocare una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia e da trattamenti concomitanti. Si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio in queste particolari condizioni. **Broncospasmo paradossale.** Come per altre terapie inalatorie, si deve tenere presente la possibilità di insorgenza di broncospasmo paradossale. In questi casi la terapia deve essere immediatamente sospesa e deve essere istituita un'altra terapia. Si raccomanda di attenersi scrupolosamente alla posologia consigliata per evitare l'insorgenza di gravi effetti collaterali, soprattutto di tipo cardiovascolare. Questa specialità medicinale contiene una piccola quantità di etanolo (alcol), inferiore a 100 mg per dose. Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping: può determinare effetti dopanti e causare anche per dosi terapeutiche positività ai test anti-doping. Consentita sola somministrazione inalatoria per prevenzione e/o cura asma e asma da esercizio fisico. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** ATIMOS contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste la teorica possibilità di un'interazione con disulfiram o metronidazolo, in soggetti particolarmente sensibili in trattamento con tali farmaci. Farmaci come la chinidina, la diisopiramide, la procainamide, le fenotiazine, gli antistaminici e gli antidepressivi triciclici possono provocare un prolungamento dell'intervallo QT ed aumentare il rischio di aritmie ventricolari (vedi anche sezione 4.3 "Controindicazioni"). La somministrazione contemporanea di altri farmaci ad azione adrenergica non è raccomandabile, a causa della possibilità di un potenziamento degli effetti collaterali cardiovascolari. La contemporanea somministrazione di ATIMOS a pazienti in trattamento con inibitori della MAO o con antidepressivi triciclici deve essere effettuata con cautela, perché può risultare potenziata l'azione dei β_2 -agonisti sul sistema cardiovascolare. Il trattamento concomitante con derivati xantینici, steroidi o diuretici può potenziare l'effetto ipokaliemizzante dei β_2 -stimolanti. L'ipokaliemia indotta da β_2 -stimolanti può aumentare la possibilità di insorgenza di aritmie cardiache nei pazienti trattati con digitalici (vedi anche sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego"). I beta-bloccanti possono diminuire o antagonizzare l'effetto di ATIMOS. Pertanto il farmaco non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente a farmaci beta-bloccanti (inclusi i colliri) se non in caso di effettiva necessità. **4.6 Gravidanza ed allattamento.** La sicurezza di ATIMOS durante la gravidanza e l'allattamento non è ancora stata stabilita. L'uso in gravidanza dovrebbe essere evitato per quanto possibile. Come per altri farmaci β_2 -stimolanti, il formoterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno. La sostanza tuttavia è stata ritrovata nel latte delle ratte trattate. Le madri che assumono ATIMOS non dovrebbero allattare. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Effetti indesiderati come il tremore o l'agitazione, qualora presenti, possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati. Sistema muscolo scheletrico:** rari: crampi muscolari, mialgia. **Apparato cardiovascolare:** occasionali: palpitazioni; rari: tachicardia. **Sistema Nervoso Centrale e Periferico:** occasionali: tremori, mal di testa; rari: agitazione, capogiri, ansia, nervosismo, insonnia. **Apparato Respiratorio:** occasionali: esacerbazioni dell'asma, dispnea, tosse; rari: broncospasmo paradossale. **Irritazione locale:** rari: irritazione del cavo orofaringeo. **Altri:** occasionali: stanchezza. In casi isolati si sono verificati: prurito, irritazione congiuntivale ed edema delle palpebre, disgeusia, esantema, nausea. **4.9 Sovradosaggio. Sintomi.** L'iperdosaggio da ATIMOS provoca sintomi tipici dei β_2 -stimolanti quali nausea, vomito, mal di testa, tremori, sonnolenza, palpitazioni, tachicardia, aritmia ventricolare, ipotensione/ipertensione, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia. **Trattamento.** Terapia sintomatica o di supporto specifico. Ospedalizzazione nei casi più gravi. Può essere preso in considerazione l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi, tuttavia questo trattamento deve essere effettuato con estrema cautela, poiché l'impiego di una terapia con β_2 -bloccanti comporta il rischio di provocare un episodio acuto d'asma. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: agonista selettivo dei recettori β_2 -adrenergici; formoterolo fumarato. Codice ATC: R03AC13.** Il formoterolo è un potente agonista selettivo dei recettori β_2 -adrenergici. Manifesta un pronunciato effetto broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva reversibile. Il formoterolo ha un inizio d'azione rapido (entro 1-3 minuti) ed il suo effetto broncodilatatore si protrae sino a 12 ore dall'assunzione. A dosi terapeutiche, effetti collaterali cardiovascolari insorgono solo occasionalmente. Il formoterolo riduce marcatamente la liberazione di istamina e di leucotrieni da mast-cellule polmonari umane sensibilizzate passivamente. Negli studi sperimentali sono state evidenziate anche proprietà antinfiammatorie quali inibizione dell'edema ed accumulo delle cellule infiammatorie. Il preparato si è dimostrato altamente efficace nella prevenzione e nel trattamento della broncoostrizione indotta da allergeni, in quella da sforzo o da freddo, da istamina o da metacolina. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** Come riportato per altri farmaci somministrati per via inalatoria, il formoterolo per via inalatoria viene assorbito in misura ridotta attraverso il polmone, mentre in misura maggiore viene deglutito ed assorbito dal tratto gastrointestinale. Dosi orali fino a 300 microgrammi di formoterolo fumarato vengono rapidamente assorbite nel tratto gastrointestinale. La sostanza immodificata raggiunge il picco di concentrazione plasmatica tra 30 minuti ed 1 ora dopo la somministrazione. L'assorbimento di una dose orale attraverso il tratto gastrointestinale è del 65% o più. La farmacocinetica della sostanza attiva è di tipo lineare a dosi fino a 300 mcg per via orale. Somministrazioni orali ripetute di dosi fino a 160 mcg al giorno non hanno portato a fenomeni di accumulo nel plasma. Dopo inalazione di una dose singola di 120 mcg, il formoterolo viene rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima entro circa 10 minuti, dell'ordine dei picogrammi/ml. L'assorbimento è risultato lineare nel range di dosi di 12-96 mcg per via inalatoria. **Distribuzione.** Il formoterolo si lega alle singole proteine plasmatiche in una percentuale del 61-64% (per il 34% all'albumina) e non si osserva saturazione dei siti di legame nell'ambito delle concentrazioni raggiunte dopo somministrazione di dosi terapeutiche. **Metabolismo.** Il formoterolo viene eliminato principalmente attraverso un meccanismo di glucuronazione diretta della molecola, che dà origine ad un coniugato inattivo. Un altro meccanismo di eliminazione è quello della O-demetilazione seguito da glucuronazione. Il metabolismo avviene principalmente a livello epatico. **Eliminazione.** Dopo una singola somministrazione per via inalatoria, l'escrezione urinaria cumulativa aumenta linearmente con la dose nel range di 12-96 mcg; in media viene escreto l'8% ed il 25% della dose, come formoterolo invariato e formoterolo totale, rispettivamente. Dopo la somministrazione di una singola dose inalatoria di 120 mcg, è stata determinata una emivita di eliminazione terminale di 10 ore. Dopo somministrazione orale il 67% della dose è escreta nelle urine (principalmente in forma metabolizzata) ed il resto nelle feci. La clearance renale del formoterolo è di 150 ml/min. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Il formoterolo ha una ridotta tossicità acuta. Non è risultato mutageno nei test sperimentali, né presenta alle dosi terapeutiche rischio carcinogenico nell'uomo. ATIMOS soluzione pressurizzata per inalazione ha presentato nell'animale una buona tollerabilità locale fino a dosi molto più elevate rispetto a quelle utilizzate in terapia. Il propellente HFA 134a non ha manifestato effetti tossici a concentrazioni notevolmente superiori a quelle previste nell'uso, somministrato per nebulizzazione in diverse specie animali esposte quotidianamente fino a due anni. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Etanolo anidro, Acido cloridrico 1N, HFA 134a (norflurano). **6.2 Incompatibilità.** Non note. **6.3 Periodo di validità.** La durata massima di validità è di 18 mesi, di cui: 15 mesi a temperatura compresa fra 2° C e 8° C (in frigorifero) ed ulteriori 3 mesi a temperatura non superiore ai 25° C. Tali periodi sono da intendersi per la specialità correttamente conservata e con confezionamento integro. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione. Istruzioni per il grossista e il farmacista.** Conservare a temperatura compresa fra 2° C e 8° C (in frigorifero). Non dispensare il farmaco oltre 15 mesi dalla data di fabbricazione. **Istruzioni per il paziente.** Conservare a temperatura non superiore ai 25° C ma non in frigorifero. Non utilizzare il farmaco dopo tre mesi dall'acquisto. Il contenitore sotto pressione non va forato, non deve essere avvicinato, anche se vuoto, a fonti di calore, non deve essere congelato e non deve essere esposto alla luce solare diretta. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato. Confezione interna: contenitore sotto pressione con tasto erogatore standard sufficiente per 100 o 120 inalazioni - ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 120 inalazioni - ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 100 inalazioni. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.** Si rimanda al paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione). **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma. **8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 120 inalazioni - AIC N. 035791060. ATIMOS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione - contenitore sotto pressione da 100 inalazioni - AIC N. 035791058. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE.** 16 Gennaio 2004. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. Tabella di appartenenza DPR 309/90.** Non pertinente. **Regime di dispensazione al pubblico.** Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.



Gli scopi

- Diffondere la conoscenza scientifica nel campo delle patologie dell'apparato respiratorio;
- Sensibilizzare il sociale a queste problematiche, strettamente connesse alle condizioni ambientali;
- Promuovere la ricerca;
- Fare formazione per giovani ricercatori e operatori sanitari nell'ambito dell'apparato respiratorio

Fondazione Serpero
Ente morale

Respirare bene per vivere meglio

Via L. Majna, 40 - 20129 Milano
Istituto Farmacologico Filippo Serpero
Tel. 02.29526135 - E-mail: fondazione.serpero@fosc.it

Prossime novità in libreria

Collana *i Sillabi*



MIDIA srl
Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

AMERICAN COLLEGE OF
CHEST
P H Y S I C I A N S

OFFICINE COPPA

Tutti ci conoscono e ci apprezzano per il Polmone d'acciaio. Oggi siamo in grado di offrire alla classe medica anche una Corazza (per uso ospedaliero e domiciliare).



**finalmente
siamo negativi
su tutta la linea**

Per informazioni contattateci.
Tel. 015 22278 Fax 015 26292
E-mail: coppabiella@tin.it

Una tranquilla affidabilità.

2005

April 2-3

Clinical Documentation, Coding,
and Reimbursement
Northbrook, Illinois

April 7-10

A Multidisciplinary Update in Pulmonary
& Critical Care Medicine
Scottsdale, Arizona

June 10-12

Chest Imaging for the Clinician and
Radiologist 2005
*Educational Collaborative Between
the ACCP and the Fleischner Society*
San Francisco, California

June 13-15

Cardiothoracic Surgical Critical Care 2005
Washington, DC

June 13-17

Thomas L. Petty Aspen Lung Conference
48th Annual Meeting
Aspen, Colorado

June 24-26

Mechanical Ventilation 2005
La Jolla, California

July 24-28

15th Annual Sleep Disorders and
Pulmonary Medicine Course
Kiawah Island, South Carolina

August 19-23

ACCP Critical Care Board Review
Course 2005
Scottsdale, Arizona

August 23-28

ACCP Pulmonary Board Review
Course 2005
Scottsdale, Arizona

October 29-November 3

CHEST 2005
Montréal, Québec, Canada

■ ACCP-Sponsored Courses

■ ACCP-Endorsed Courses

EducationCalendar

Learn more about ACCP-sponsored and ACCP-endorsed educational courses.

www.chestnet.org/education/calendar.php

(800) 343-2227 or (847) 498-1400



EDITOR-IN-CHIEF

A. Jay Block, MD, Master FCCP,
Gainesville, FL

DEPUTY EDITORS

Nancy A. Collop, MD, FCCP, Baltimore, MD
Douglas L. Mann, MD, FCCP, Houston, TX

EDITORIAL BOARD

W. Michael Alberts, MD, FCCP, Tampa, FL
Ezra A. Amsterdam, MD, Sacramento, CA
W. McDowell Anderson, MD, FCCP, Tampa, FL
Robert M. Aris, MD, Chapel Hill, NC
Mark P. Anstadt, MD, FCCP, Dayton, OH
Alejandro C. Arroliga, MD, FCCP, Cleveland, OH
Robert P. Baughman, MD, FCCP, Cincinnati, OH
Gerald L. Baum, MD, FCCP, Israel
Richard B. Berry, MD, FCCP, Gainesville, FL
Demosthenes E. Bouros, MD, FCCP, Greece
Mark L. Brantly, MD, Gainesville, FL
Lee K. Brown, MD, FCCP, Albuquerque, NM
Nausherwan K. Burki, MD, FCCP, Lexington, KY
Roberto G. Carbone, MD, FCCP, Italy
Edward R. Carter, MD, FCCP, Seattle, WA
Moira Chan-Yeung, MD, Hong Kong
Neil S. Cherniack, MD, Newark, NJ
Dewey Conces, MD, FCCP, Indianapolis, IN
Burke A. Cunha, MD, FCCP, Mineola, NY
Gilbert E. D'Alonzo, DO, FCCP, Philadelphia, PA
Bruce Davidson, MD, MPH, FCCP, Seattle, WA
Ivan A. D'Cruz, MD, Memphis, TN
Francesco de Blasio, MD, FCCP, Italy
Teresita S. DeGuia, MD, FCCP, Philippines
Patrice Delafontaine, MD, Kansas City, KS
Bob Demers, RRT, Stanford, CA
Robert J. DiBenedetto, MD, FCCP, Savannah, GA
Rajiv Dhand, MD, FCCP, Hines, IL
Guillermo do Pico, MD, FCCP, Madison, WI
Norman H. Edelman, MD, FCCP, Stony Brook, NY
Mark D. Eisner, MD, MPH, FCCP, San Francisco, CA
Juan C. Figueroa-Casas, MD, FCCP, Argentina
Barry A. Franklin, PhD, Royal Oak, MI

Victor F. Froelicher, MD, Palo Alto, CA
Allan Garland, MD, FCCP, Cleveland, OH
John E. Heffner, MD, FCCP, Charleston, SC
Richard Irwin, MD, FCCP, Worcester, MA
Stephen Jenkinson, MD, FCCP, San Antonio, TX
Surinder K. Jindal, MD, FCCP, India
David W. Kamp, MD, FCCP, Chicago, IL
Richard E. Kanner, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
Yash P. Kataria, MBBS, FCCP, Greenville, NC
Claus Kroegel, MD, FCCP, Germany
Richard S. Kronenberg, MD, FCCP, Tyler, TX
Friedrich Kueppers, MD, Philadelphia, PA
Peretz Lavie, PhD, Israel
Abraham Joseph Layon, MD, FCCP,
Gainesville, FL
Stephanie M. Levine, MD, FCCP, San Antonio, TX
Jack Lieberman, MD, FCCP, Northridge, CA
Joseph LoCicero, III, MD, FCCP, Boston, MA
Carlos M. Luna, MD, FCCP, Argentina
John E. Madias, MD, Elmhurst, NY
Paul E. Marik, MD, FCCP, Pittsburgh, PA
Boaz A. Markewitz, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
Malek G. Massad, MD, FCCP, Chicago, IL
R. Andrew McIvor, MB, Canada
Atul C. Mehta, MBBS, FCCP, Cleveland, OH
Joseph I. Miller, Jr., MD, FCCP, Atlanta, GA
Richard A. Mintzer, MD, FCCP, Chicago, IL
Brian F. Mullan, MD, FCCP, Iowa City, IA
Matthew T. Naughton, MD, Australia
Michael S. Niederman, MD, FCCP, Mineola, NY
Dennis E. Niewoehner, MD, FCCP,
Minneapolis, MN
Michael C. Pain, MD, FCCP, Australia
Arnaud Perrier, MD, FCCP, Switzerland

Udaya Prakash, MD, FCCP, Rochester, MN
Thomas A. Raffin, MD, FCCP, Stanford, CA
Mark J. Rosen, MD, FCCP, New York, NY
Bruce K. Rubin, MD, FCCP, Winston-Salem, NC
Israel Rubinstein, MD, FCCP, Chicago, IL
Steven Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC
Mark H. Sanders, MD, FCCP, Pittsburgh, PA
John A. Sbarbaro, MD, FCCP, Denver, CO
Neil W. Schluger, MD, FCCP, New York, NY
Jeff Schnader, MD, FCCP, Dayton, OH
Moises Selman, MD, FCCP, Mexico
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, Richmond, VA
Nikolaos M. Siafakas, MD, FCCP, Greece
Norman A. Silverman, MD, FCCP, Detroit, MI
Anthony D. Slonim, MD, MPH, Washington, DC
Samuel V. Spagnolo, MD, FCCP, Washington, DC
David A. Spain, MD, Stanford, CA
Darryl Sue, MD, FCCP, Torrance, CA
Morton Tavel, MD, FCCP, Indianapolis, IN
Marcel Topilsky, MD, FCCP, Israel
Antoni Torres, MD, FCCP, Spain
Michael Unger, MD, FCCP, Philadelphia, PA
Joseph Varon, MD, FCCP, Houston, TX
Hector O. Ventura, MD, New Orleans, LA
Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, Belgium
John G. Weg, MD, Master FCCP, Ann Arbor, MI
Max Harry Weil, MD, PhD, Master FCCP,
Palm Springs, CA
Emmanuel Weitzenblum, MD, FCCP, France
Carolyn H. Welsh, MD, FCCP, Denver, CO
Eugene E. Wolfel, MD, Denver, CO
Dani S. Zander, MD, Houston, TX
Kenton J. Zehr, MD, FCCP, Rochester, MN

Publisher: Alvin Lever, MA, FCCP (Hon)
Executive Editor: Stephen J. Welch
Managing Editor:
Mary Ann Branagan
Advertising and Production Manager:
Patricia A. Micek
Senior Copy Editor: Pamela Goorsky

Circulation/Editorial Coordinator:
Barbara J. Anderson
Editorial Coordinators:
Laura Lipsey
Lisa Mathis (Florida)
Carla Miller

National Sales Representatives
The Walchli Tauber Group, Inc.
2225 Old Emmorton Road, Suite 201
Bel Air, MD 21015
Telephone: 443-512-8899
Fax: 443-512-8909
Gary Walchli: ext 102
Steve Tauber: ext 103

Future Sites for CHEST

CHEST—Annual International Scientific Assembly and the Clinical World Congress on Diseases of the Chest

CHEST 2005 Montreal, Quebec, Canada - October 29-November 3, 2005

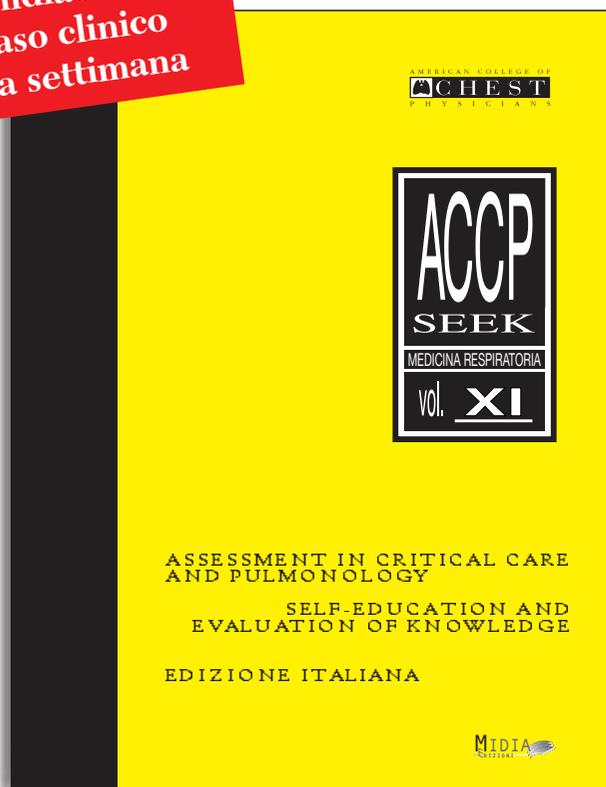
CHEST 2006 Salt Lake City, UT - October 21-26, 2006

CHEST 2007 Chicago, IL - October 20-25, 2007

ACCP-SEEK

Edizione Italiana

www.midiaonline.it
il caso clinico
della settimana



NOVITÀ !

**Programma
di aggiornamento e
autovalutazione in
Medicina Respiratoria**
€ 140,00

ACCP-SEEK è un programma di auto-apprendimento in Medicina Respiratoria. Il volume è suddiviso in due sezioni: la prima presenta 200 domande a risposta multipla ideate per verificare le capacità di memoria, interpretazione e soluzione dei problemi. Gran parte delle domande si basano su casi clinici e trattano l'anamnesi del paziente, le analisi di laboratorio e/o le immagini diagnostiche. La seconda parte contiene le soluzioni che in modo esauriente e completo spiegano l'argomento e motivano le risposte giuste e sbagliate.

ACCP-SEEK è uno strumento indispensabile allo specializzando per la preparazione degli esami e al medico per l'aggiornamento e l'approfondimento di conoscenze e argomenti specifici. Questo volume viene utilizzato negli Stati Uniti per l'assegnazione di crediti formativi ECM.

Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

Per informazioni:

MIDIA srl - Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442 - midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it



CHEST

Edizione Italiana

COORDINATORE EDITORIALE

Francesco de Blasio

Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria,
Casa di Cura "Clinic Center", Napoli
Segretario Nazionale ACCP Capitolo Italiano

DIRETTORE RESPONSABILE

Antonio Schiavulli

BOARD EDITORIALE

Giuseppe U. Di Maria
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale Ascoli Tomaselli, Catania
Regent ACCP Capitolo Italiano

Dario Olivieri
Istituto di Clinica dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi, Parma
Past Regent ACCP Capitolo Italiano

Alfredo Chetta
Sezione di Clinica Pneumologica
del Dipartimento di Scienze Cliniche
Università degli Studi, Parma
Governor ACCP Capitolo Italiano

Antonio Corrado
Divisione di Terapia Intensiva Respiratoria
Ospedale Villa d'Ognissanti, Firenze
Governor ACCP Capitolo Italiano

Nunzio Crimi
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale Ascoli Tomaselli, Catania
Governor ACCP Capitolo Italiano

Roberto W. Dal Negro
Divisione di Pneumologia
Ospedale Orlandi, Bussolengo (VR)
Governor ACCP Capitolo Italiano

Mario Del Donno
Divisione di Pneumologia
Ospedale G. Rummo, Benevento
Governor ACCP Capitolo Italiano

Giuseppe Girbino
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale Universitario, Messina
Governor ACCP Capitolo Italiano

Mario Polverino
Divisione di Fisiopatologia Respiratoria
Centro Regionale ad Alta Specializzazione
Cava de' Tirreni (SA); Dipartimento delle
Discipline Mediche ASL Salerno 1, Salerno
Governor ACCP Capitolo Italiano

Onofrio Resta
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi, Bari
Governor ACCP Capitolo Italiano

Piero Zannini
Cattedra di Chirurgia Toracica
Ospedale San Raffaele, Milano
Governor ACCP Capitolo Italiano

REDAZIONE SCIENTIFICA

Hanno collaborato alla traduzione degli
articoli presenti in questo numero:

Claudio Micheletto
Ospedale Orlandi, Bussolengo (VR)

Claudio Mastruzzo
Università degli Studi, Catania

Francesca Polverino
Studentessa in Medicina, Cava de' Tirreni (SA)

Silvano Dragonieri
Università degli Studi, Bari

Angelo Carretta
Ospedale San Raffaele, Milano

Francesca Capici
Ospedali Riuniti di Bergamo
Università degli Studi, Milano-Bicocca

Olga Torre
Ospedale Rasori, Parma

Panagiota Tzani
Ospedale Rasori, Parma

Lucia Spicuzza
Università degli Studi, Catania

*La rivista CHEST Edizione Italiana è spedita in
abbonamento postale. L'indirizzo in nostro
possesso verrà utilizzato per l'invio di questa e
di altre pubblicazioni. Ai sensi ed in conformità
con l'art. 10 Legge 31 dicembre 1996, n. 675,
MIDIA informa che i dati inseriti nell'indirizzo
della rivista CHEST Edizione Italiana e quelli
ricevuti via fax o lettera di aggiornamento ver-
ranno archiviati nel pieno rispetto delle norma-
tive vigenti e saranno utilizzati a fini scientifici.
È nel diritto del ricevente richiedere la cessa-
zione dell'invio della rivista e/o l'aggiornamento
dei dati in nostro possesso.*

CHEST

Edizione Italiana

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

Segreteria di Redazione
Elena Narcisi

Redazione
Manuela Polimeni

Impaginazione
MidiaDesign

CTP e stampa
Artestampa sas
Galliate Lombardo (VA)

Pubblicità e Marketing
MIDIA srl

Edizione
MIDIA srl
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)
Tel. 039 2304440
Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it



Questo periodico viene spedito
in abbonamento postale
Prezzo copia € 9,00
Abbonamento a 4 numeri € 36,00
da versare sul c/c postale n° 34827204
intestato a MIDIA srl, Via Santa Maddalena 1,
20052 Monza (MI)

Copyright © 2005
American College of Chest Physicians
Copyright © 2005 per l'Edizione Italiana
MIDIA srl

CHEST Edizione Italiana è stata prodotta col permesso dell'American College of Chest Physicians. Prodotti o servizi pubblicizzati nel presente numero non sottostanno all'approvazione della United States Food and Drug Administration, né tanto meno sono riconosciuti, noti, approvati, usati o altrimenti accettati dall'American College of Chest Physicians. MIDIA si assume piena responsabilità per prodotti e servizi pubblicizzati nel presente numero e solleva l'ACCP da eventuali azioni da essi derivanti.

The American College of Chest Physicians played no role in the translation of these articles from English into the Italian language, and cannot be held responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the article.

L'American College of Chest Physicians declina ogni responsabilità per la traduzione degli articoli, dall'inglese all'italiano, e per eventuali errori, omissioni o refusi presenti nella traduzione degli articoli.



La vita della ventilazione



VIVISOL
Monza (MI)

Apnee ostruttive del sonno
(OSAS)

Insufficienze Respiratorie Croniche
(BPCO, malattie neuromuscolari,
cifoscoliosi, esiti di TBC)

Ventilazione non invasiva

Ventilazione invasiva

C-Pap



Somnotron

Autocpap



Somnosmart 2

BiLevel S / ST



Somnovent

PSV / Volumetrico



Ultra



Serena / Integra

Questo schema si propone di dare un suggerimento sul tipo di apparecchio da usare in base al tipo e alla gravità della patologia, senza per questo fornire una indicazione clinica precisa.

VIVISOL
Home Care Services

VIVISOL Srl Headquarters Piazza Diaz, 1 I-20052 MONZA (MI) Tel. 039 - 2396359 Fax 039 - 2396392
internet: <http://www.vivisol.com>



ESPETTORATO

ASMA

**ASPETTI DI
FUNZIONALITÀ
RESPIRATORIA**

**SONNO E
RESPIRAZIONE**

**TRAPIANTO
POLMONARE**

editoriale

- 1 Infiammazione bronchiale e asma: alla riscoperta delle piccole vie aeree
Nicola Ciancio, Lucia Spicuzza, Giuseppe Di Maria

studi clinici

- 5 Influenza dell'età sulle conte cellulari differenziali dell'espettorato indotto nei soggetti normali
Rebecca A. Thomas; Ruth H. Green; Chris E. Brightling; Surinder S. Birring; Debbie Parker; Andrew J. Wardlaw; Ian D. Pavord
- 9 Risultati della TC ad alta risoluzione in pazienti con asma quasi fatale. Confronto tra pazienti con asma di grado da lieve a severo e soggetti normali di controllo e modificazioni delle vie aeree dopo trattamento steroideo
Young-Mok Lee; Jai-Soung Park; Jung-Hwa Hwang; Sung-Woo Park; Soo-taek Uh; Yong-Hoon Kim; Choon-Sik Park
- 18 Validazione degli algoritmi dell'American Thoracic Society e di altri algoritmi spirometrici basati sulla FVC e sul volume espiratorio forzato a 6 s nel predire una ridotta capacità polmonare totale
Maureen P. Swanney; Lutz E. Beckert; Chris M. Frampton; Lauren A. Wallace; Robert L. Jensen; Robert O. Crapo
- 24 Accuratezza del monitoraggio dei disturbi respiratori nel sonno in un'unità coronarica
Margot A. Skinner; Mahbubur S. Choudhury; Sean D.R. Homan; Jan O. Cowan; Gerard T. Wilkins; D. Robin Taylor
- 30 Ruolo della disfunzione primaria dell'organo trapiantato nella prognosi dopo trapianto polmonare
Jason D. Christie; Jeffrey S. Sager; Stephen E. Kimmel; Vivek N. Ahya; Christina Gaughan; Nancy P. Blumenthal; Robert M. Kotloff

studi clinici in critical care

- 35 Criteri di inclusione per gli studi clinici sulla sepsi. Le definizioni di sepsi della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine hanno avuto un impatto sulla comunità scientifica?
Stephen Trzeciak; Sergio Zanotti-Cavazzoni; Joseph E. Parrillo; R. Phillip Dellinger

review

- 39 Fibrosi polmonare idiopatica. Sfide e opportunità per il clinico e il ricercatore
Jeffrey J. Swigris; Ware G. Kuschner; Jennifer L. Kelsey; Michael K. Gould

opinioni/ipotesi

- 48 Monitoraggio emodinamico attraverso l'ecocardiografia transesofagea. Relazione tra pressione, flusso e funzione
Jan I. Poelaert; Guido Schüpfer

la radiografia del mese

- 60 Lesione polmonare cistica in un paziente con tosse ed eosinofilia
Waldemar Hosch; Erich Hecker; Günter W. Kauffmann; Thomas Junghans

proposte accp

- A-3, A-4, A-5, A-6, 2, A-19, A-20, A-21, A-22

l'azienda italiana
 conosciuta nel mondo
 per la sua tecnologia
 innovativa,
 presenta spirotel:
 il primo servizio di
 teleconsulto pneumologico
 via internet



spirotel

telespirometro + ossimetro in un solo prodotto
 trasmissione dati via telefono e accesso
 via Internet ai dati ricevuti. E' ideale anche
 per lo screening delle apnee nel sonno



spiroadoc

spirometro + ossimetro per screening



spirolab e spirolab//

spirometro portatile con stampante
 e display grafico bianco/nero o colori



spirobank

spirometro multifunzione
 collegabile a PC o stampante

spirobankG

spirometro multifunzione
 con display grafico collegabile a PC o stampante



www.midiaonline.it



www.lindemedicale.it

Per la salute e la sicurezza dei Pazienti. Abbiamo cura, sempre.

Siamo costantemente impegnati a fornire alla Sanità Pubblica ed a quella Privata soluzioni innovative ed efficaci, sia in ospedale che al domicilio dei Pazienti.

Abbiamo sviluppato una gamma completa di gas farmaceutici, apparecchiature elettromedicali e servizi ad alto valore aggiunto che consentono l'applicazione di terapie respiratorie

sempre più moderne e sicure.

Vogliamo essere i vostri partner per aiutarvi a raggiungere un adeguato livello di consapevolezza e sicurezza nella prescrizione e nell'utilizzo dei gas farmaceutici.

Una Missione, sempre al servizio della Sanità.

Numero Verde

800 010033

Linde Medical Hub

Linde Medicale
Abbiamo cura, sempre



Inflammatione bronchiale e asma: alla riscoperta delle piccole vie aeree

La definizione di asma bronchiale come quadro clinico dominato dal broncospasmo, conseguente all'iperattività della funzione contrattile del muscolo liscio delle vie aeree, è stata del tutto superata dalla maggiore attenzione attribuita negli ultimi due decenni al ruolo centrale svolto dall'inflammatione cronica delle vie aeree nella patogenesi di questa malattia. I numerosi dati provenienti da studi effettuati su biopsie bronchiali prossimali hanno migliorato enormemente le nostre conoscenze sull'asma bronchiale, ma hanno anche contribuito a fare ritenere che le vie aeree centrali avessero un ruolo prevalente nella patogenesi di questa malattia, inducendo in tal modo ad ignorare il contributo delle vie aeree più distali. Contestualmente, negli studi funzionali polmonari la misurazione, relativamente semplice, delle alterazioni meccaniche a carico delle grandi vie aeree, quale per esempio la misurazione del FEV₁, ha portato a tralasciare, in ambito clinico, le determinazioni che meglio riflettono lo stato funzionale delle piccole vie aeree, come la misurazione dei flussi aerei a volumi polmonari medio-bassi oppure il volume di chiusura polmonare, il test del *wash-out* dell'azoto a respiro singolo e la misurazione dei flussi polmonari dopo inalazione di miscele gassose a bassa densità costituite da aria/elio.

Occorre inoltre considerare che la maggior parte dei trattamenti per l'asma bronchiale è basata sulla somministrazione di farmaci topici per via inalatoria sotto forma di aerosol o polveri, che per le dimensioni delle particelle generate (3-5 µm in media) si depositano per impatto prevalentemente nelle vie aeree centrali o prossimali e solo in minima parte in quelle più periferiche o distali. A tutt'oggi, rimane quindi poco chiaro il significato delle alterazioni a livello delle piccole vie aeree nell'asma e l'importanza che esse rivestono in alcune particolari condizioni della patologia come per esempio nell'asma grave, fatale o quasi fatale.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi con l'intento di chiarire la partecipazione delle pic-

cole vie aeree al processo infiammatorio dell'asma e il ruolo che esse potrebbero avere nella fisiopatologia dell'ostruzione bronchiale. Alcuni di questi studi utilizzando la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) polmonare hanno permesso di valutare il calibro e lo spessore delle vie aeree nei pazienti asmatici. Tuttavia i risultati non sono sempre stati concordanti, probabilmente a causa delle differenze nelle tecniche di misurazione utilizzate,¹ ed inoltre esistono limiti oggettivi che non consentono di misurare direttamente le vie aeree distali con diametro interno inferiore a 2 mm.² Pertanto per la valutazione delle "piccole vie aeree", tramite la HRCT, sono stati utilizzati metodi indiretti, come quelli basati sui cambiamenti dell'aria intrappolata nelle aree polmonari distali, che in alcuni studi si sono rivelati perfino più sensibili della spirometria nell'identificare alcune forme di asma lieve.^{3,4}

In questo numero di *CHEST Edizione Italiana* viene pubblicato un interessante studio originale riguardante il ruolo delle piccole vie aeree in un gruppo di pazienti che erano andati incontro ad asma quasi fatale.⁵ Lo studio è basato sulla valutazione delle vie aeree distali valutate non solo attraverso le dimensioni dell'aria intrappolata, ma anche tramite l'ingrandimento delle strutture centrolobulari, mentre le grandi vie aeree sono state valutate tramite la misurazione diretta dello spessore della parete bronchiale. Tra i dati rilevati con la HRCT, solo la prevalenza delle strutture centrolobulari ingrandite differiva significativamente tra il gruppo di pazienti con asma quasi fatale, e quelli con asma di grado lieve o con asma moderato-severo. Mentre nessuna differenza significativa tra i gruppi di pazienti è stata osservata per quanto riguarda l'aria intrappolata e lo spessore della parete bronchiale delle vie aeree di maggiore calibro. Queste osservazioni sembrerebbero suggerire che l'asma grave e quasi fatale potrebbe associarsi a estesi cambiamenti nella struttura delle piccole vie aeree.^{4,5} Le anomalie delle piccole vie aeree alla HRCT sono risultate essere parzialmente reversibili dopo una intensa terapia corticosteroidica per inalazione per un periodo relativamente lungo; inoltre i pazienti con asma quasi fatale hanno avuto una risposta minore al trattamento con steroidi inalatori rispetto ai pazienti asmatici che non hanno mai avuto asma quasi fatale,

CHEST |

2005

October 29 ~ November 3, 2005

Montréal, Québec, Canada



call for abstracts

Be part of the CHEST 2005 program by submitting an abstract of your original investigative work for presentation during the meeting.

- **Gain international exposure.** Your work will be presented to an international audience and published in a *CHEST* supplement.
- **Receive feedback** from the clinicians likely to use your data in their practices. Health-care professionals in chest and critical care medicine will review and comment on your work.
- **Participate with the ACCP in efforts to fight chest diseases.** By presenting your findings, you join the ACCP in its mission to advance the prevention and treatment of chest diseases through research and education.
- **Compete for ACCP investigative awards.** Cash awards are granted to investigators whose work is judged to be outstanding by the reviewers.

Abstract submission to CHEST 2005 is FREE. Domestic and international submissions are encouraged. Abstracts will be graded individually on scientific merit and originality. Learn more at www.chestnet.org.

Categories for submission include:

AIDS	Cystic Fibrosis	Mechanical Ventilation: Management	Sleep
Asthma	Cytokines/Cellular Interactions	Mechanical Ventilation: Weaning	Smoking Cessation and Tobacco Control
Bronchoscopy and Interventional Procedures	Ethics	Occupational/Environmental Lung Disease	Tele-Education
Cardiovascular Disease	Geriatrics	Pediatric Chest Disease	Thoracic Oncology: Diagnosis
Cardiovascular Surgery	Health Economics and Practice Administration	Pleural Disease	Thoracic Oncology: Therapy
COPD	Home Care	Pulmonary Physiology/PFTs/Rehabilitation/Exercise	Thoracic Surgery
Critical Care - ARDS/Lung Injury	Interstitial Lung Disease	Pulmonary Vascular and Thromboembolic Disorders	Tuberculosis
Critical Care - Outcomes	Lower Respiratory Tract Infections		Women's Health
Critical Care - Sepsis	Lung Transplant and Immunology		



ABSTRACT SUBMISSION DEADLINE: MAY 6, 2005

suggerendo così una minore sensibilità dell'infiammazione delle vie aeree periferiche al trattamento con corticosteroidi inalatori nei pazienti con asma grave quasi fatale.

In passato si riteneva che le piccole vie aeree contribuissero solo per il 10% circa alla resistenza totale delle vie aeree, e per tale motivo vennero denominate "zona silente" dell'albero bronchiale. Oggi numerosi studi dimostrano che le piccole vie aeree distali hanno una rilevanza clinica nell'asma e che la presenza di infiammazione e di alterazioni strutturali può contribuire in maniera determinante all'aumento della resistenza totale nell'asma.^{6,7}

Anche per il trattamento dell'asma ultimamente ci si è posto come importante obiettivo il raggiungimento delle vie aeree distali. La somministrazione di aerosol-dosati che generano particelle con diametro di massa medio molto piccolo (1-2 µm), e l'utilizzazione di propellenti a base di idro-fluoro-alcanti (HFA) al posto dei cloro-fluoro-carburi (CFC) sembra essere in grado di raggiungere le vie aeree distali con maggiore facilità. Inoltre, gli studi sperimentali con nuovi farmaci anti-infiammatori somministrati per via sistemica, quali gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni, hanno fornito nuovi dati sull'infiammazione bronchiale a livello delle vie aeree prossimali e distali. Recenti osservazioni hanno documentato che a livello di queste ultime è presente un numero di cellule infiammatorie superiore a quello nelle vie aeree prossimali.⁶ Questo dato assume importanza se si considera che tali siti sono poco accessibili ai farmaci somministrati per aerosol, ma sono raggiungibili attraverso la via sistemica. In tale contesto farmaci antinfiammatori di provata efficacia quali appunto gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni potrebbero risultare molto utili nel controllo del processo infiammatorio delle vie aeree più periferiche.⁷

In conclusione il contributo delle piccole vie aeree distali alla fisiopatologia dell'asma è stato chiarito meglio negli ultimi anni. L'infiammazione è estesa anche a livello distale, dove anzi sembra essere presente un numero di cellule infiammatorie maggiore rispetto a quello presente nelle vie aeree prossimali. Sebbene il contributo delle piccole vie aeree alla fisiopatologia dell'asma risulti ancora poco chiaro, le evidenze finora accumulate sembrano suggerire che l'infiammazione e le modificazioni strutturali delle vie aeree distali (rimodellamento) sono in grado di contribuire al declino funzionale osservato nei pazienti asmatici. Le alterazioni strutturali delle piccole vie aeree, documentate attraverso l'ingradimento delle strutture controlobulari osservato nello studio oggetto del presente editoriale, sembrano contribuire in modo determinante allo sviluppo di forme di asma molto gravi fino all'asma fatale o quasi fatale. Tali alterazioni strutturali sembrano

essere scarsamente sensibili ai trattamenti di uso corrente mediante corticosteroidi e broncodilatatori per via inalatoria. Oltre 30 anni addietro McFadden e collaboratori studiando la funzione polmonare di soggetti asmatici recatisi al pronto soccorso per gravi crisi asmatiche, osservavano che il trattamento con broncodilatatori β₂-adrenergici inalati sotto forma di aerosol era in grado di migliorare la funzione polmonare e i sintomi respiratori, ma aveva scarsi effetti sulla velocità dei flussi espiratori polmonari a bassi volumi polmonari (FEF₂₅₋₇₅), suggerendo così che le piccole vie aeree erano scarsamente sensibili a questo tipo di trattamento e rappresentavano un substrato per il sovrapporsi di successivi attacchi e esacerbazioni.⁸ Queste osservazioni, assieme a quelle più recenti, indicano che le piccole vie aeree devono rappresentare un obiettivo primario per il corretto trattamento del paziente asmatico, e in particolare dei pazienti con asma grave o che hanno subito un attacco d'asma quasi fatale.

Nicola Ciancio¹, MD
Lucia Spicuzza², MD, FCCP
Giuseppe Di Maria^{1,2}, MD, FCCP
Regent ACCP Capitolo Italiano
Catania

¹ Unità Operativa di Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliera Garibaldi Ascoli-Tomaselli, Catania.

² Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Catania.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway Wall Thickness In Asthma Assessed by Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1518-1523.
- 2 Goldin JG, McNitt-Gray MF, Johnson T, et al. Functional Helical High Resolution CT: Sensitive Test for Detecting Air Trapping Due to Reversible Airway Hyperreactivity. *Radio-logy* 1995; 197:437.
- 3 King GG, Muller NL, Pare PD. Evaluation of Airways In Obstructive Pulmonary Disease Using High-Resolution Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:992-1004.
- 4 Brown RH, Mitzner W. Understanding Airway Pathophysiology With Computed Tomography. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95:854-862.
- 5 Lee Y-M, Park J-S, Hwang J-H, et al. High-Resolution CT Findings in Patients With Near-Fatal Asthma. *CHEST* 2004; 126:1840-1848.
- 6 Wenzel S. Mechanisms of Severe Asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33:1622-1628.
- 7 Wolsen A, Martin C, Wollmer D, et al. The Early Allergic Response In Small Airways of Human Precision-Cut Lung Slices. *Eur Respir J.* 2003; 21:1024-1032.
- 8 McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute Bronchial Asthma. Relationship Between Clinical and Physiologic Measures. *N Engl J Med* 1973; 288:221-225.

GIMBE®

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

2°
WORKSHOP
2005

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia
Respiratoria

WORKSHOP

EVIDENCE-BASED
PNEUMOLOGY

6ª EDIZIONE

FERRARA

14-16 NOVEMBRE
28-30 NOVEMBRE
2005

www.gimbe.org/ebp

1°
WORKSHOP
2006

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia
Respiratoria

WORKSHOP

EVIDENCE-BASED
PNEUMOLOGY

7ª EDIZIONE

FERRARA

16-18 GENNAIO
30 GENNAIO - 1 FEBBRAIO
2006

www.gimbe.org/ebp

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia
Respiratoria

ADVANCED WORKSHOP

CLINICAL
GOVERNANCE
IN PNEUMOLOGY

3ª EDIZIONE

FERRARA

23-25 GENNAIO
2006

www.gimbe.org/cgp

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia
Respiratoria

ADVANCED WORKSHOP

CLINICAL
RESEARCH
IN PNEUMOLOGY

1ª EDIZIONE

FERRARA

6-8 FEBBRAIO
2006

www.gimbe.org/crp

2005 • 2006 • 2006 • 2006

Progetto educativo Evidence in Pneumology



Organizzazione a cura di:
MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 • Fax 0392 304 442
midia@midiaonline.it • www.midiaonline.it

Evidence-Based Pneumology
DESTINATO A: Clinici

Clinical Governance in Pneumology
DESTINATO A: Clinici con responsabilità gestionali

Clinical Research in Pneumology
DESTINATO A: Ricercatori clinici



studi clinici

Influenza dell'età sulle conte cellulari differenziali dell'espettorato indotto nei soggetti normali*

Rebecca A. Thomas, MB; Ruth H. Green, MD; Chris E. Brightling, PhD;
Surinder S. Biring, MD; Debbie Parker, BSc (Hons); Andrew J. Wardlaw, MD;
Ian D. Pavord, DM

Obiettivi dello studio: L'induzione dell'espettorato è usata in modo crescente come una tecnica di ricerca e come uno strumento clinico. Allo scopo di valutare risultati anormali, i valori di normalità devono essere precisamente riconosciuti. Nonostante un numero di studi abbia già descritto i valori di normalità, nessuno ha valutato l'effetto dell'età del soggetto su questi risultati. Questo studio è stato intrapreso per verificare se vi siano differenze età-correlate nelle conte cellulari differenziali in una popolazione di normali, sani volontari.

Disegno dello studio e partecipanti: I campioni di espettorato indotto sono stati ottenuti da 66 soggetti non fumatori, sani (24 maschi) con un'età media di 44 anni (range dell'età da 18 a 74 anni). Le conte cellulari differenziali sono state correlate con l'età.

Risultati: Le conte dei neutrofili dell'espettorato sono state riscontrate correlare in modo significativo con l'età dei volontari ($r = 0,58$; $p < 0,001$). Le conte dei macrofagi hanno mostrato una proporzionata correlazione inversa con l'aumento dell'età ($p < 0,001$), ma nessuna correlazione è stata trovata con qualsiasi altro tipo cellulare. Nella subanalisi secondo i valori dell'età, la conta media differenziale dei neutrofili è aumentata dal 26,9% (DS, 19,8%) [17 pazienti] nel gruppo di pazienti tra i 0 e 29 anni al 68,5% (DS, 20,6%) [11 pazienti] nel gruppo di pazienti con > 60 anni di età.

Conclusioni: Nella nostra popolazione di volontari sani, la conta differenziale dei neutrofili sull'espettorato indotto aumenta significativamente con l'età. Questi riscontri sottolineano la necessità della stratificazione per età negli studi controllati.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:5-8)

Parole chiave: età; conte cellulari differenziali dell'espettorato indotto

I primi studi sull'aspetto microscopico dell'espettorato e sul suo uso nella pratica clinica sono stati compiuti almeno 50 anni fa.¹ Nell'ultima

*Dall'Institute for Lung Health, Department of Respiratory Medicine, Glenfield Hospital, University of Leicester NHS Trust, Leicester, UK.

Il Dott. Thomas ha ricevuto un supporto economico dal Wellcome Trust e dall'Università di Leicester NHS Trust. Lo studio è stato finanziato da Astra Zeneca, dalla National Asthma Campaign e dalla British Lung Foundation.

Manoscritto ricevuto il 17 marzo 2004; revisione accettata il 15 luglio 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Ian Pavord, DM, Department of Respiratory Medicine, Glenfield Hospital, Groby Rd, Leicester LE3 9QP, UK; e-mail: ian.pavord@uhl-tr.nhs.uk

(CHEST 2004; 126:1811-1814)

decade la tecnica si è evoluta in un metodo semplice, sicuro, valido, ripetibile e non invasivo per misurare l'infiammazione delle vie aeree nella pratica clinica e nella ricerca. Gli studi iniziali hanno evidenziato le caratteristiche delle cellule infiammatorie riscontrate in varie malattie respiratorie,²⁻⁴ con piccoli coorti di soggetti usati come popolazione sana. Come la tecnica è diventata più standardizzata e validata,^{5,6} diversi autori hanno descritto i valori di normalità in un'ampia popolazione di adulti sani.^{7,8} Belda e coll.⁷ hanno raccolto campioni di espettorato indotto per un totale di 118 adulti sani non-fumatori, con età compresa tra i 18 e i 60 anni (età media 36 anni), mentre in un secondo studio⁸ l'espettorato indotto è stato ottenuto da 114 volontari sani con un'età media di 38 anni. È stata eseguita una sottoanalisi per differenze di sesso, ma l'effetto

dell'età dei soggetti non è stato riportato. Noi abbiamo voluto investigare gli effetti dell'età sulle conte cellulari differenziali nell'espettorato in una popolazione di adulti sani.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Le conte cellulari differenziali sull'espettorato indotto sono state ottenute da 66 adulti sani con età compresa tra i 18 e i 74 anni (media 44 anni; DS 16 anni). Tutti erano correntemente non-fumatori con un'anamnesi < 5 pacchetti-anno e 24 erano uomini. Nessun paziente riportava sintomi di malattie respiratorie e tutti avevano dei valori di FEV₁ > 70% del teorico, un rapporto FEV₁/FVC > 80% e una normale responsività delle vie aeree (cioè una concentrazione provocativa di metacolina in grado di produrre una riduzione del FEV₁ del 20% ≥ 16 mg/mL).

Disegno dello studio

I soggetti sani di controllo sono stati reclutati nello studio nell'arco di un periodo di 6 anni. Per ognuno di loro è stata ottenuta una dettagliata anamnesi ed i soggetti sono stati esclusi se riferivano un qualsiasi sintomo espiratorio o avevano una storia di patologia respiratoria. Tutti i soggetti avevano un punteggio da 0 a 100 secondo la scala analogica del sintomo globale respiratorio.⁹ La spirometria è stata eseguita con uno spirometro (Spirometro Compact; Vitalograph; Buckinghamshire, UK). Il test alla metacolina è stato eseguito secondo il metodo del respiro corrente¹⁰ con raddoppio di dosi di metacolina (da 0,03 a 16 mg/mL) somministrate con un nebulizzatore Wright.

L'espettorato è stato indotto e processato come già precedentemente descritto.⁵ Brevemente, soluzioni saline del 3%, 4% e 5% sono state inalate in sequenza, ognuna per 5 min, tramite un nebulizzatore ultrasonico (Medix; Ilarlow, UK) a basso-flusso (0,9 mL/min; diametro medio delle particelle 5 µm), 10 minuti dopo l'inalazione di 200 µg di salbutamolo. L'espettorato indotto è stato raccolto e processato entro due ore dall'espettorazione. I tappi nell'espettorato sono stati separati e mescolati con ditio-treitolo allo 0,1%. Dopo la processazione e la preparazione con lo citospin, le conte cellulari differenziali sono state ottenute dopo incubazione con incubatore Romanowsky.

Analisi statistica

Tutte le analisi sono state eseguite con un software statistico pacchetti-età (SPSS-pc, versione 10,1; SPSS; Chicago, IL). Tutte le conte cellulari differenziali seguivano una normale distribuzione, così sono state espresse come media (DS) e la correlazione è stata eseguita usando il coefficiente di correlazione di Pearson.

RISULTATI

La conta cellulare differenziale media nell'espettorato con DS per la popolazione totale e suddivisa per l'età è mostrata nella Tabella 1. C'è stata una significativa, positiva correlazione tra l'aumento dell'età e la conta dei neutrofili nell'espettorato nella popolazione totale ($r = 0,58$; $p < 0,001$) [Figura 1] e quando analizzata separatamente per sesso (femmine: $r = 0,57$; $p = 0,001$; maschi: $r = 0,60$; $p < 0,01$). L'aumento nella conta dei neutrofili dell'espettorato è stato particolarmente evidente nel gruppo di soggetti con età compresa tra 50 e 59 anni e non sembrava aumentare al di sotto di questa età (Tabella 1). C'è stata una proporzionata riduzione dei macrofagi con l'età ($r = -0,58$; $p < 0,01$), ma nessuna correlazione è stata vista per gli altri tipi cellulari.

DISCUSSIONE

Noi abbiamo visto che la conta cellulare differenziale neutrofila aumentava con l'età nei soggetti normali adulti. L'effetto è stato visto nella sottopopolazione sia maschile che femminile ed era più evidente nei soggetti di età > 50 anni. Un andamento simile a quello delle conte neutrofile dell'espettorato di aumentare con l'età è stato riportato nei pazienti con asma.¹¹ I nostri risultati suggeriscono che questo effetto non sia malattia specifico, anche se ulteriori studi che dimostrino l'effetto dell'età sulle conte neutrofiliche dell'espettorato su altre categorie patologiche sono richiesti per essere sicuri

Tabella 1—Conte cellulari differenziali e conta cellulare totale per soggetti tutti insieme e suddivisi per età*

Variabile	Popolazione totale	Gruppo d'età, anni				
		0-29	30-39	40-49	50-59	60+
N. soggetti	66	17	12	13	13	11
Maschi, N.	24	9	4	3	2	6
Neutrofili, %	47,0 (27,0)	26,9 (19,8)	38,4 (19,2)	40,4 (25,2)	69,3 (20,8)	68,5 (20,6)
Linfociti, %	1,0 (1,4)	1,0 (1,0)	1,1 (1,3)	0,8 (1,1)	0,6 (0,7)	1,5 (2,8)
Eosinofili, %	0,3 (0,6)	0,5 (0,8)	0,2 (0,5)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,3 (0,6)
Macrofagi, %	49,0 (25,2)	65,6 (17,8)	59,5 (16,7)	56,6 (25,2)	27,6 (20,2)	28,5 (18,5)
Cellule epiteliali, %	2,5 (3,2)	3,3 (3,2)	1,5 (1,6)	2,3 (1,6)	2,5 (4,4)	2,4 (4,4)
Conta cellulare totale, X 10 ⁶ cullule/mL	2,1 (2,36)	2,9 (2,5)	2,1 (1,5)	1,5 (1,0)	1,6 (1,5)	2,3 (4,1)

*Valori espressi come media (DS) se non indicato diversamente.

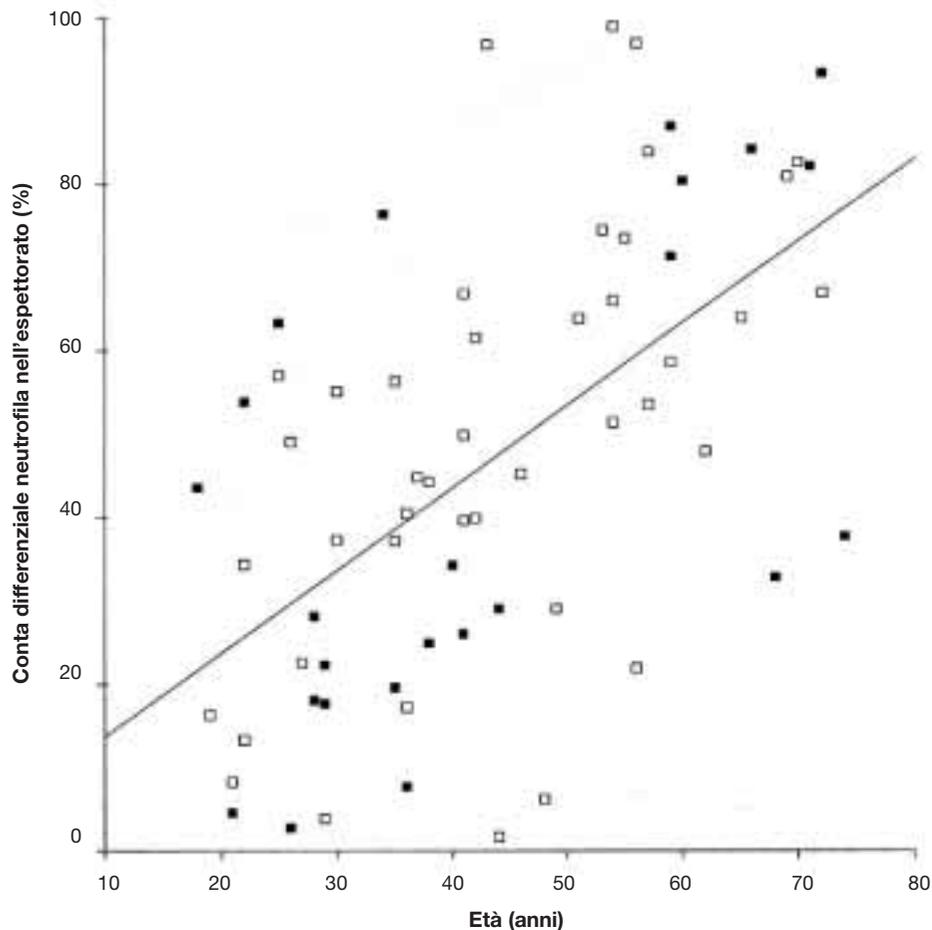


FIGURA 1. Relazione tra la conta differenziale neutrofila nell'espettorato e l'età. ■ = pazienti maschi; □ = pazienti femmine; linea retta = regressione media.

su questo punto. L'effetto dell'età sulle conte cellulari dell'espettorato ha importanti implicazioni per l'interpretazione delle conte cellulari differenziali nei soggetti più anziani e dei risultati delle ricerche in una popolazione più anziana.

Due studi^{7,8} hanno precedentemente stimato i valori normali per le conte cellulari differenziali dell'espettorato in ampie popolazioni di soggetti sani. Entrambi gli studi hanno esaminato più di 100 soggetti, ma nessuno ha riportato un significativo effetto dell'età. Tuttavia, entrambi gli studi hanno incluso relativamente pochi soggetti con un'età > 50 anni, pertanto un effetto dell'età potrebbe essere stato perso, in particolare i nostri dati suggeriscono che l'effetto dell'età è principalmente evidente nei soggetti che hanno un'età > 50 anni. Il nostro studio è stato anche limitato ad un piccolo numero di soggetti nella fascia di età più elevata, ma l'effetto riscontrato sembra essere ampio e quindi probabilmente reale. Tuttavia, studi più ampi sono richiesti per dare una risposta più completa a questo importante quesito.

Perché l'età dei soggetti condiziona la conta cellulare differenziale in questo modo? L'effetto potrebbe essere correlato alla difficoltà nel reclutare una popolazione realmente sana a questa età, anche se noi pensiamo che il nostro criterio sia realizzabile e possa essere ampiamente accettato. Tuttavia, è possibile che malattie lievi, subcliniche siano presenti in qualcuno della popolazione dei nostri pazienti, forse anche come risultato di una lunga esposizione ambientale. Ci possono anche essere variazioni legate all'età nella risposta immunitaria del polmone, poiché le percentuali nel BAL dei linfociti CD4+ e del rapporto CD4+/CD8+ aumentano nella quinta decade,¹² particolarmente nelle donne. Concettualmente, questo può determinare un'amplificazione della risposta immunitaria all'ambiente e ad altri stimoli. Tuttavia, l'effetto dell'età visto nel nostro studio non è stato confinato alle femmine, suggerendo che sia improbabile che questo meccanismo sia di fondamentale importanza nell'aumentare le conte neutrofile. Un'altra possibilità è che l'effetto dell'età sulla conta neutrofila dell'espettorato sia dovuto a

differenze età-correlate nella vitalità dopo espettorazione. Ulteriori studi sono richiesti per valutare questa possibilità. È importante enfatizzare che un qualsiasi di tali effetti probabilmente sia determinante in altri studi dato che noi abbiamo usato metodi standardizzati per indurre e processare l'espettorato.⁵

I nostri risultati hanno importanti implicazioni per l'interpretazione degli obiettivi di ricerca. Studi precedenti hanno riportato un aumento delle conte cellulari differenziali neutrofili nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva¹³ e con tosse idiomatica cronica.¹⁴ Tuttavia, le popolazioni di controllo non erano ben incrociate per età, suggerendo che queste osservazioni possano rappresentare un artefatto. I nostri rilievi sottolineano l'importanza di una attenta stratificazione per età nei futuri studi comparativi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone. *Lancet* 1958; 1245-1247
- 2 Fahy JW, Lim J, Wong H, et al. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1126-1131
- 3 Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, et al. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989; 44:693-699
- 4 Hargreave FE, Popov T, Kidney J, et al. Sputum measurements to assess airway inflammation in asthma. *Allergy* 1993; 48:81-83
- 5 Pavord ID, Pizzichini MMM, Pizzichini E, et al. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997; 52:498-450
- 6 Pizzichini E, Pizzichini MMM, Ethimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:308-317
- 7 Belda J, Leigh R, Parameswaran K, et al. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:475-478
- 8 Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, et al. Induced sputum cellularity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1172-1174
- 9 Brightling CE, Monterio W, Green RH, et al. Induced sputum and other outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability. *Respir Med* 2001; 95:999-1002
- 10 Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: a laboratory tidal breathing protocol. 2nd ed. Lund, Sweden: Astra Draco AB, 1994
- 11 Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:753-758
- 12 Mund E, Christensson B, Larsson K, et al. Sex dependent differences in physiological ageing in the immune system of lower airways in healthy non-smoking volunteers: study of lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid and blood. *Thorax* 2001; 56:450-455
- 13 Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-534
- 14 Jatakanon A, Lalloo UG, Lim S, et al. Increased neutrophils and cytokines, TNF-alpha and IL-8, in induced sputum of non-asthmatic patients with chronic dry cough. *Thorax* 1999; 54:234-237

ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

4-6 maggio 2006
Napoli
Città della Scienza



Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: gp.congress@tin.it

Risultati della TC ad alta risoluzione in pazienti con asma quasi fatale*

Confronto tra pazienti con asma di grado da lieve a severo e soggetti normali di controllo e modificazioni delle vie aeree dopo trattamento steroideo

Young-Mok Lee, MD, PhD; Jai-Soung Park, MD, PhD;
Jung-Hwa Hwang, MD, PhD; Sung-Woo Park, MD; Soo-taek Uh, MD, PhD;
Yong-Hoon Kim, MD, PhD; Choon-Sik Park, MD, PhD

Obiettivi dello studio: L'estesa infiammazione delle vie aeree e l'eccessiva produzione di muco sono coinvolte nei casi di morte per asma. La TC ad alta risoluzione (HRCT) può essere usata per visualizzare le anomalie nelle piccole e grosse vie aeree negli asmatici. Lo scopo di questo studio è quello di chiarire la differenza delle caratteristiche della HRCT nell'asma quasi fatale (NFA) e in quello non NFA, e di valutare periodici controlli HRCT di pazienti con NFA.

Pazienti e disegno: Le anomalie delle grosse vie aeree (lo spessore delle pareti bronchiali) e delle piccole vie aeree (l'ingrandimento delle strutture centrolobulari e la presenza di air trapping) sono state valutate semi-quantitativamente con scansioni HRCT in 24 pazienti non-NFA, 16 NFA e 16 gruppi controllo. In più, queste anomalie sono state rivalutate dopo trattamento continuativo e relativamente lungo (oltre 6 mesi) con corticosteroidi inalatori.

Risultati: L'ingrandimento delle strutture centrolobulari è stato riscontrato nel 36% dei casi di asma leggero, nel 70% dei casi di asma moderato-severo, nel 100% dei casi di NFA. L'ingrandimento delle dimensioni delle strutture centrolobulari, ma non dello spessore della parete bronchiale né dell'area di air trapping, è stato significativamente maggiore nel NFA, a confronto con l'asma leggero o con quello moderato-severo ($p < 0,05$). In 7 pazienti non NFA e in 5 pazienti NFA, che sono stati sottoposti a follow-up con HRCT, solamente lo spessore della parete bronchiale si è mostrato ridotto significativamente nei casi di NFA ($p < 0,05$), mentre lo spessore delle vie aeree e l'ingrandimento delle strutture centrolobulari sono risultati significativamente ridotti nei casi di non NFA. Queste anomalie delle piccole vie aeree sono state parzialmente reversibili in entrambi i gruppi. La residua prevalenza delle strutture centrolobulari dopo trattamento corticosteroidico continuativo è stata significativamente maggiore nei NFA che nei non NFA.

Conclusioni: Questi risultati del nostro studio suggeriscono che le estese anomalie delle piccole vie aeree possano essere associate con NFA, e che queste anomalie siano parzialmente reversibili dopo il controllo efficace dei sintomi di asma.

(*CHEST Edizione Italiana 2005; 1:9-17*)

Parole chiave: ispessimento delle vie aeree; TC; asma quasi fatale; piccole vie aeree

Abbreviazioni: BWI = indice della parete bronchiale; HRCT = TC ad alta risoluzione; HU = unità Hounsfield; NFA = asma non fatale

Le morti per asma continuano ad accadere a dispetto della nostra aumentata conoscenza dei

meccanismi fisiopatologici dell'asma, della disponibilità di farmaci più efficaci per il controllo della flo-

*Dall'Asthma and Allergy Research Group (Dott. Lee, S-W Park, Uh, Kim, C-S Park), Department of Radiology (Dott. J-S Park e Hwang), Soonchunhyang University Hospital, Seoul e Bucheon, Corea.

I Dott. Lee e J-S Park hanno contribuito alla realizzazione di questo lavoro in modo equanimo.

Questo lavoro è stato finanziato con un grant (01-PJ10-PG6-01GN14-0003) del Korean Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Repubblica di Corea.

Manoscritto ricevuto il 5 marzo 2004; revisione accettata il 14 luglio 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Choon-Sik Park, MD, Professor, Division of Allergy and Respiratory Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 1174 Jung-Dong, Wonmi-Gu, Bucheon, Gyeonggi-Do 420-767, Republic of Korea; e-mail: schalr@schbc.ac.kr

(*CHEST 2004; 126:1840-1848*)

gosi delle vie aeree e della migliorata educazione sull'asma nella popolazione.^{1,2} Per ridurre le percentuali di mortalità per asma è importante avere una chiara definizione dei fattori che predispongono all'asma fatale. Vari fattori collegati all'asma fatale sono stati riportati, ed includono una storia di precedenti gravi riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri nell'anno precedente, terapia inadeguata e mancanza di accesso a cure mediche.³ Tuttavia, non c'è attualmente nessuna indagine diagnostica sensibile o specifica che identifichi i pazienti più a rischio per asma fatale. Una delle ragioni di ciò è che gli studi sulla mortalità per asma sono caratterizzati da un bassa incidenza di morti per asma e da un'informazione incompleta riguardo il decorso della malattia immediatamente precedente al decesso. Tra i numerosi fattori che sono potenzialmente correlati alla morte, una delle caratteristiche prevalenti è un precedente attacco grave, come evidenziato ad esempio, da una visita in un pronto soccorso dovuta ad un'insufficienza respiratoria acuta o a convulsioni dovute all'ipossia.^{4,5} Quindi, l'asma quasi fatale (NFA) sembra essere un buon modello per l'identificazione di fattori patologici e biologici che rappresentino una predisposizione all'asma fatale.

Nei pazienti che muoiono per stato di male asmatico è stato dimostrato un aumento nella massa muscolare liscia, un aumento delle secrezioni mucose e una flogosi delle vie aeree nelle grandi e nelle piccole vie aeree.^{6,7} Questi cambiamenti si crede che riflettano la gravità dell'asma e sono presenti maggiormente in pazienti che progrediscono verso l'attacco fatale.^{8,9} Poiché la NFA è strettamente correlata alle morti per asma, si presume che i pazienti con NFA abbiano modificazioni morfologiche uguali ai pazienti con asma fatale. Tuttavia, dato che è difficile dimostrare queste modificazioni con l'approccio istopatologico, si preferisce l'uso di strumenti non invasivi. La TC ad alta risoluzione (HRCT) è un ottimo mezzo non invasivo per lo studio del parenchima e delle vie aeree nei pazienti con asma. Le modificazioni nelle grandi vie aeree (assottigliamento della parete bronchiale e bronchiectasie), nelle piccole vie aeree (predominanza di struttura centrolobulare, bronchiolectasie e air trapping) e nel parenchima polmonare (enfisema od opacità a vetro smerigliato) sono spesso scoperte con l'HRCT nei pazienti con asma da lieve a severo.¹⁰ Questi reperti HRCT riflettono accuratamente le modificazioni anatomiche e fisiologiche delle vie aeree e del parenchima dei pazienti con asma.¹¹ Riguardo l'ispessimento della parete bronchiale visto con HRCT, è stato dimostrato che i pazienti con storia di NFA hanno lo stesso grado di ispessimento rispetto a quelli con asma moderato o severo.¹² Tuttavia, non è stato condotto alcuno studio comparativo sulle anor-

malità delle piccole vie aeree, quali la predominanza di strutture centrolobulari o l'air trapping, tra pazienti con NFA e pazienti non con NFA con lo stesso grado di ostruzione al flusso aereo. In aggiunta, non è mai stato condotto uno studio longitudinale riguardo la reversibilità di queste modificazioni delle vie aeree con trattamenti a lungo termine.

Lo scopo di questo studio è di identificare i reperti HRCT che possono essere usati per caratterizzare la NFA. I parametri di ispessimento della parete bronchiale, la predominanza di struttura centrolobulare, l'air trapping, le bronchiectasie, l'enfisema e le opacità a vetro smerigliato sono stati valutati sia quantitativamente che qualitativamente nei pazienti con NFA e non-NFA. Inoltre, modificazioni in queste alterazioni, valutate con HRCT, sono state osservate longitudinalmente dopo almeno 6 mesi di terapia steroidea inalatoria.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Abbiamo valutato 40 pazienti con asma e 16 soggetti normali. Tutti i soggetti asmatici sono stati definiti in base alle linee guida dell'American Thoracic Society.¹³ Ogni paziente ha mostrato reversibilità dell'ostruzione, come documentato da un'inalazione di un broncodilatatore che migliorava il FEV₁ del 15% e/o da iperreattività delle vie aeree minore di 10 mg/ml (la metacolina provocava una caduta del FEV₁ del 20%). La gravità dell'asma è stata classificata da lieve intermittente a severa persistente, basandosi sui quadri clinici e sui farmaci necessari per il controllo sintomatico.¹⁴ Questo studio ha incluso pazienti con asma lieve (gruppo 1, n = 14), definendo tali pazienti classificati con asma lieve intermittente o lieve persistente, e pazienti con asma moderato-severo (gruppo 2, n = 10), includendo in questo gruppo i pazienti classificati con asma moderato o severo secondo le linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'asma.¹⁴ La NFA (gruppo 3, n = 16) è stata definita per quei pazienti che erano stati ricoverati in UTI con insufficienza respiratoria acuta, e che avevano i seguenti criteri: presenza di ipercapnia (PaCO₂ > 45 mm Hg, 5,9 kPa; range normale da 38 a 42 mm Hg) e segni di ipossia (cianosi o PaO₂ < 60 mmHg, 7,9 kPa, range normale da 80 a 100 mm Hg)^{3,14} durata della riacutizzazione < 7 giorni. Durante i primi 7 giorni di terapia per la NFA, sono stati somministrati per endovena steroidi (2 mg/kg/die di prednisolone o dose equivalente di metilprednisolone) e aminofillina (5 mg/kg/die) con una concomitante inalazione di β₂ agonisti (salbutamolo). Al settimo giorno di terapia, gli steroidi sistemici sono stati sostituiti con steroidi inalatori. Pazienti con NFA sono stati sottoposti a HRCT e test di funzionalità polmonare dopo essere stati guariti dall'insufficienza respiratoria ed essere stati svezzati dal ventilatore meccanico. I test di funzionalità polmonare sono stati eseguiti lo stesso giorno della HRCT, e almeno 4 ore dopo l'ultima inalazione di broncodilatatori. L'iperreattività delle vie aeree è stata misurata con il test di provocazione alla metacolina, che è stato effettuato usando il metodo di Chai e coll.¹⁵ I risultati sono stati espressi come la concentrazione di metacolina che provoca una caduta del 20% del FEV₁ che veniva misurato 6 settimane dopo la comparsa di NFA, eccetto che nei casi in cui era stato misurato prima. I soggetti di

controllo includevano personale sanitario, (studenti di medicina e medici dello staff), che avevano una spirometria normale e normali reperti radiografici. Né il gruppo di controllo, né il gruppo di asmatici avevano avuto una storia di infezione respiratoria per almeno 4 settimane prima dello studio, e nessuno dei partecipanti fumava. Lo studio è stato condotto con l'approvazione del comitato etico dell'Ospedale Universitario e il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti arruolati.

HRCT e valutazione radiologica

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad HRCT del torace (CT-W2000, Hitachi Medical, Tokio, Giappone), usando sezioni sottili (1 mm di collimazione e 10 mm di incremento tra uno strato ed il successivo), picco di 120 kilovolt, 200 mA, tempo di scansione di 1s, campo di visione da 250 a 350 mm e un algoritmo di alta frequenza spaziale. Il paziente è stato istruito per eseguire una completa espirazione e trattenere il respiro al termine di questa. Le spiegazioni sono state date da personale tecnico ed è stato fatto un training prima dell'esame. Le immagini sono state viste a due livelli di - 450 unità di Hounsfield (HU) per una misura accurata del diametro bronchiale e di - 700 HU per l'analisi delle altre immagini. È stata usata una finestra da 1350 a 1700 HU.

L'HRCT è stata valutata per la presenza e/o l'estensione dei seguenti quadri: 1) indice di parete bronchiale (BWI) per l'ispessimento della parete bronchiale, 2) predominanza di strutture centrolobulari per struttura lineare che si ramifica in maniera centrolobulare e per nodulo centrolobulare, 3) air trapping nelle scansioni espiratorie, 4) bronchiectasie, 5) enfisema, 6) opacità vetro smerigliato. Questi reperti sono stati definiti in accordo con il glossario della società Fleischner.¹⁶ L'air trapping è stato definito come un'anomala ritenzione di gas (< 100 HU comparato col parenchima normale) nelle unità polmonari dopo l'espira-

zione. Le bronchiectasie sono state diagnosticate come cilindriche, varicose e cistiche. Per la diagnosi di bronchiectasie è stato usato non solo il metodo classico di comparazione del diametro bronchiale con l'omologa arteria polmonare, ma anche l'assenza di normale lume distale a punta, come valutato con successive sezioni TC, e visualizzazione di bronchi fino a 1 cm dalla pleura. L'enfisema era definito come un'area focale di bassissima attenuazione, usualmente senza parete definita, che era circondata da una più alta attenuazione del parenchima polmonare normale. L'opacità a vetro smerigliato era definita come un'area di opacità indistinta parenchimale che non oscurava le sottostanti vie aeree ed i vasi.

Il BWI (diametro esterno - interno/diametro esterno) era usato per comparare l'ispessimento della parete bronchiale tra i vari gruppi.¹⁷ I diametri interno ed esterno sono stati misurati per i bronchi segmentali e sub-segmentali con un diametro > o uguale ad 1,5 mm. Solo i bronchi visti in sezione trasversa sono stati analizzati. Abbiamo misurato i bronchi che avevano un rapporto tra diametro esterno massimo e minimo < 1,5 mm, perché il rapporto tra il più grande e il più piccolo diametro delle vie aeree è il modo usuale per predire la sfericità.¹⁸ Le immagini CT sono state ingrandite cinque volte usando un proiettore e le misure sono state eseguite con un calibratore. Tutte le misure sono state eseguite 4 volte in un bronco da due radiologi che non conoscevano a quale gruppo appartenessero i soggetti e ne sono state registrate le medie.

Il polmone era diviso in sei zone - superiore, media, inferiore, destra e sinistra - da un terzo e i due terzi della distanza verticale tra gli apici polmonari e le cupole diaframmatiche di ogni paziente. Ognuna di queste zone è stata valutata e le è stato assegnato un punteggio separatamente per la presenza e/o l'estensione dei quadri HRCT. Alla predominanza di strutture centrolobulari e all'air trapping sono stati assegnati dei punteggi in base all'area di sezione trasversa coinvolta in ciascuna zona (0 = nes-

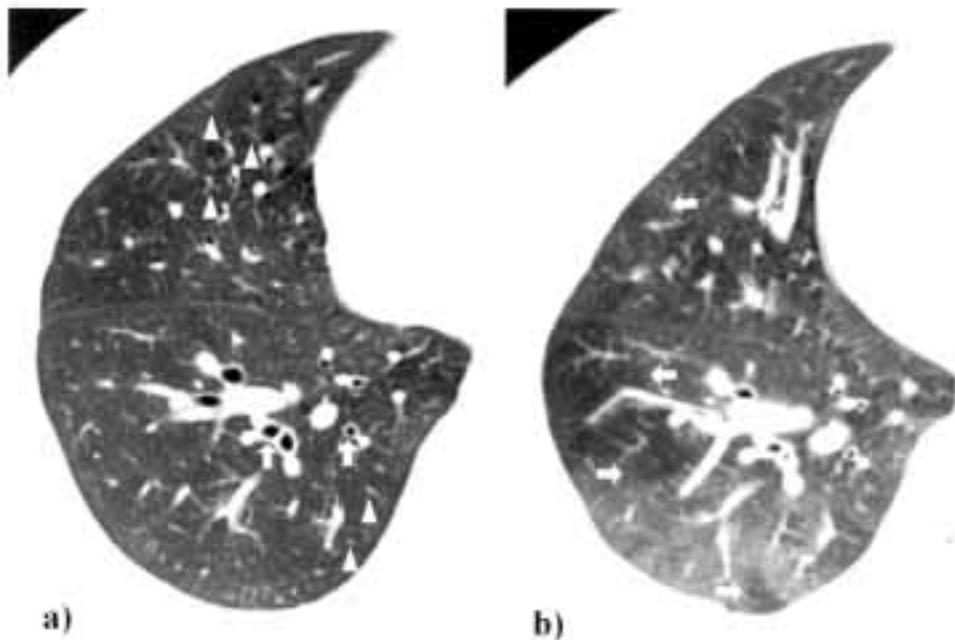


FIGURA 1. Una donna di 29 anni con asma bronchiale (gruppo 1). *Sinistra, a*: la scansione HRCT eseguita in massima inspirazione, mostra un diffuso ispessimento delle pareti bronchiali (freccie) e l'ingrandimento delle dimensioni delle strutture centrolobulari (punta di freccia, punteggio 1) nel lobo inferiore destro. *Destra, b*: la scansione HRCT eseguita in espirazione mostra la presenza di air trapping a mappa geografica (freccia, punteggio 2) alla stessa scansione del lobo inferiore destro.

sun coinvolgimento, 1 = da 1 al 25%, 2 = dal 26 al 50%, 3 = dal 51% al 75%, e 4 = dal 76 al 100% dell'area di sezione trasversa).^{19,20} I punteggi sono stati poi tabulati. La predominanza di strutture centrolobulari e dell'air trapping aveva un punteggio che andava da 0 a 24 e il grado era derivato dal punteggio medio di ogni zona di polmone. Grado 1 aveva un punteggio < 6. Gradi 2, 3 e 4 avevano punteggi tra 6 e 12, tra 13 e 18 e > 18, rispettivamente. L'air trapping nei segmenti superiori dei lobi inferiori e dei lobuli polmonari non è stato considerato nel punteggio perché veniva considerato fisiologico. I rimanenti quadri HRCT di enfisema, vetro smerigliato e bronchiectasie sono stati valutati in termini di assenza o presenza.

Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state realizzate tramite l'utilizzo di un pacchetto di software (SPSS/PC WIN 8.0 package; SPSS; Chicago, USA). I risultati sono stati espressi come media \pm errore standard. Le differenze tra le alterazioni riscontrate alla TC e i parametri clinici sono state valutate tramite l'utilizzo dell'analisi della varianza. Quando sono state osservate differenze significative tra i due gruppi, è stato effettuato il test U di Mann-Whitney. Il test di Wilcoxon per ranghi è stato usato per campioni appaiati. Inoltre, per analizzare la relazione tra il FEV₁, il BWI, la predominanza delle strutture centrolobulari e l'air trapping nei pazienti con asma è stato calcolato il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman. Le differenze sono state considerate significative quando la p era < 0,05.

RISULTATI

Relazione tra le alterazioni delle vie aeree riscontrate alla HRCT e i parametri clinici e i test di funzionalità polmonare

Le caratteristiche dei soggetti in studio sono riassunte in Tabella 1. I valori di FEV₁ (percentuale del predetto) erano ridotti nei gruppi 2 e 3 rispetto al primo gruppo (p < 0,05, rispettivamente). I pazienti con asma quasi fatale presentavano all'emogasanalisi in aria ambiente i seguenti parametri: 67,6 \pm 11,1 mmHg (9,1 \pm 1,5 kPa) di PaCO₂ (range: da 45,2 a

84,0 mmHg; da 6,1 a 11,2 kPa) e 47,9 \pm 8,4 mmHg (6,4 \pm 1,2 kPa) di PaO₂ (range, da 34,2 a 55,6 mmHg; da 4,6 a 7,4 kPa). I valori osservati analizzando la HRCT erano del 76% per la predominanza delle strutture centrolobulari, del 71% per l'air trapping, dell'84% per le bronchiectasie, del 76% per l'enfisema e del 75% per le opacità a vetro smerigliato. I valori di κ sono stati valutati > 0,75 per la predominanza delle strutture centrolobulari, le bronchiectasie, le opacità a vetro smerigliato e l'enfisema centrolobulare che rappresenta un eccellente risultato. Invece il κ riscontrato per l'air trapping era compreso tra 0,40 e 0,75, che rappresenta un risultato quasi sufficiente.²¹

Nessuna differenza è stata trovata nella media della dimensione dei bronchi (20,5 \pm 6,3) tra i gruppi in studio. I valori medi di BWI erano di 0,46 \pm 0,03 per il gruppo 1; 0,53 \pm 0,01 per il gruppo 2; 0,55 \pm 0,02 per il gruppo 3. Tutti questi risultati ottenuti sono significativamente aumentati (p < 0,05) rispetto ai soggetti di controllo (0,40 \pm 0,08) [Figura 2, sinistra, A].

Una predominanza delle strutture centrolobulari è stata osservata in tutti i pazienti con NFA (100%), ma non è stata riscontrata nei soggetti normali di controllo. La predominanza delle strutture centrolobulari è stata osservata nel 36% dei pazienti appartenenti al primo gruppo e nel 70% dei pazienti appartenenti al secondo gruppo; il valore medio era più alto invece nel terzo gruppo rispetto agli altri due e molto simile fra i gruppi 1 e 2 (1,81 \pm 0,2 nel gruppo 3; 0,5 \pm 0,3 nel gruppo 1 e 1,0 \pm 0,3 nel gruppo 2, p < 0,05) (Figura 2, centro B). La frequenza dell'air trapping era del 78,6% nei pazienti appartenenti al primo gruppo (11 su 14 pazienti); dell'80,6% nel secondo gruppo (8 su 10 pazienti); dell'81,3% nel terzo gruppo (13 su 16 pazienti) e dello 0% nel gruppo di controllo. Sebbene il grado medio dell'air trapping aumentasse gradualmente in accordo con

Tabella 1—Caratteristiche demografiche dei soggetti studiati*

Caratteristiche	Gruppo 1 (lieve)	Gruppo 2 (da moderato a severo)	Gruppo 3 (quasi fatale)	Soggetti di controllo normali
Soggetti	14	10	16	16
Età, aa	54,1 \pm 3,1	51,1 \pm 5,4	59,2 \pm 4,6	49,8 \pm 2,3
Maschi/femmine	7/7	7/3	5/11	11/5
Durata della malattia, aa	12,3 \pm 5,3	14,0 \pm 3,5	10,7 \pm 2,5	
FEV ₁ iniziale, % predetto	71,9 \pm 6,3†	57,6 \pm 7,6	56,2 \pm 7,5	91,2 \pm 3,4
Follow-up pazienti	3	4	5	Non eseguito
Follow-up FEV ₁ , % predetto	97,6 \pm 3,1†	85,2 \pm 9,8	84,6 \pm 5,6	Non eseguito
Dose giornaliera degli steroidi inalati	257,4 \pm 85,3	1342,8 \pm 121,2	1300 \pm 412,3	Non eseguito

*I dati sono presentati come numero o media \pm ES.

†p < 0,05 rispetto al gruppo 2 o al gruppo 3.

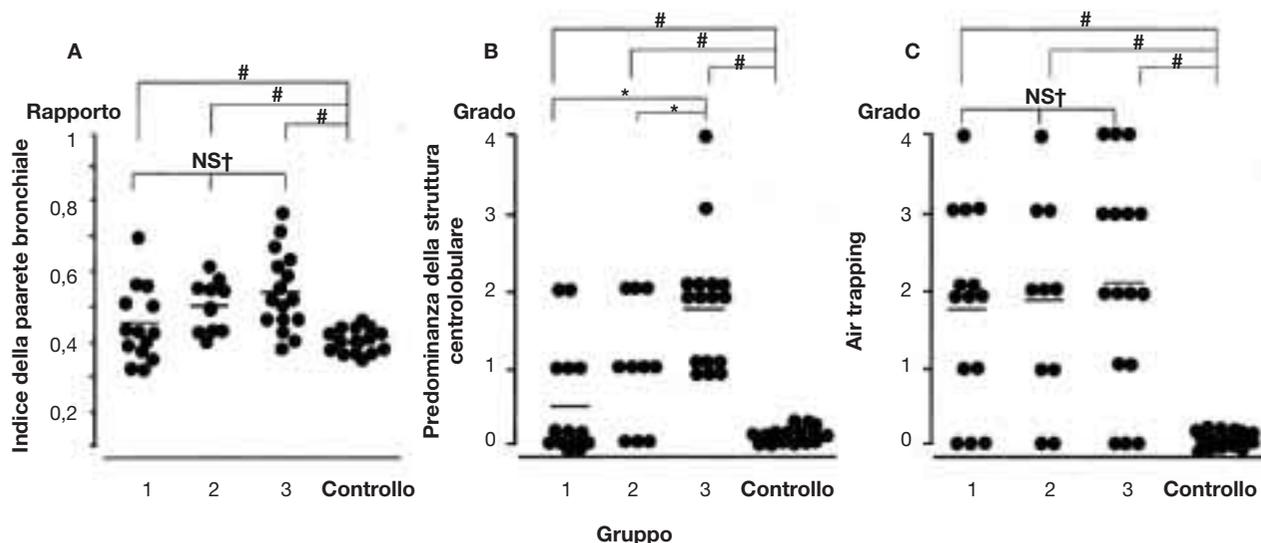


FIGURA 2. Confronto tra lo spessore della parete bronchiale (*sinistra*, A), le dimensioni della struttura centrolobulare (*centro*, B) e l'air trapping (*destra*, C) nei pazienti con asma leggero (gruppo 1), asma moderato-severo (gruppo 2) e NFA (gruppo 3). Il gruppo di controllo è rappresentato da soggetti normali di controllo. NS indica $p > 0,05$. * $p < 0,05$ rispetto al gruppo 1 o al gruppo 2. # $p < 0,05$ rispetto al controllo.

la severità dell'asma ($1,78 \pm 0,4$ nel primo gruppo, $1,8 \pm 0,3$ nel secondo gruppo e $2,12 \pm 0,2$ nel terzo gruppo) non sono state riscontrate differenze tra i gruppi (Figura 2, *destra*, C). Le bronchiectasie erano presenti in un caso nel terzo gruppo, mentre l'enfisema era presente in un solo caso nel secondo gruppo e in due casi nel terzo gruppo. Inoltre, in nessun soggetto erano presenti opacità a vetro smerigliato all'esame TC.

La correlazione tra le alterazioni delle vie aeree all'esame TC ad alta risoluzione e il grado di FEV₁ (percentuale del predetto) è stata valutata nei tre gruppi. Per quanto concerne invece la valutazione del BWI, della predominanza delle strutture centrolobulari e dell'air trapping, solo il BWI era correlato inversamente con il FEV₁ (percentuale del predetto) nei gruppi 1 e 2 ($r = -0,78$, $p < 0,01$). Tuttavia, nessuna correlazione è stata riscontrata tra BWI e

FEV₁ nel gruppo 3; mentre nel gruppo a cui appartenevano i soggetti asmatici non è stata evidenziata alcuna correlazione tra l'air trapping e la predominanza delle strutture centrolobulari con il FEV₁ (percentuale del predetto) (Tabella 2).

Variazioni nelle alterazioni delle vie aeree in seguito al trattamento a lungo termine con steroidi per via inalatoria

L'HRCT è stato ripetuto a 5 pazienti del terzo gruppo, a 4 pazienti del secondo gruppo e a 3 pazienti del primo gruppo, dopo aver tenuto sotto controllo i sintomi clinici dell'asma da sei a dodici mesi. Dopo aver eseguito un esame TC ad alta risoluzione iniziale, i pazienti sono stati controllati periodicamente ad intervalli da 7 a 24 mesi (media di 16,8 mesi). Allo stesso tempo del follow-up per l'HRCT, i pazienti del primo, secondo e terzo gruppo effettuavano terapia inalatoria con budesonide o con l'equivalente dosaggio di fluticasone pari a 257 ± 85 µg/die, 1342 ± 121 µg/die e 1300 ± 412 µg/die rispettivamente. Tutti i soggetti non avevano sintomi e il picco di flusso espiratorio presentava una variabilità < al 20%.

Il BWI ($0,56 \pm 0,03$ vs $0,48 \pm 0,01$) e i livelli di predominanza delle strutture centrolobulari ($1,14 \pm 0,3$ vs $0,43 \pm 0,3$) erano ridotti significativamente dopo il trattamento con steroidi nei gruppi 1 e 2 ($p < 0,05$, rispettivamente; Fig. 3 in *alto a sinistra*, A e in *alto al centro*, B) nonostante l'air trapping non fosse presente in questi gruppi ($2,0 \pm 0,4$ vs $1,57 \pm 0,3$, $p < 0,05$; Fig. 3, in *alto a destra*, C). Nel terzo gruppo solo il

Tabella 2—Coefficiente di correlazione tra alterazioni delle vie aeree all'HRCT e FEV₁ percentuale del predetto

Variabili	Gruppi 1 e 2	Gruppo 3	Totale
Numero	24	16	40
BWI	-0,78*	-0,44	-0,42
Predominanza della struttura centrolobulare (grado)	0,04	0,51	0,06
Air trapping (grado)	-0,26	0,26	-0,05

* $p < 0,01$.

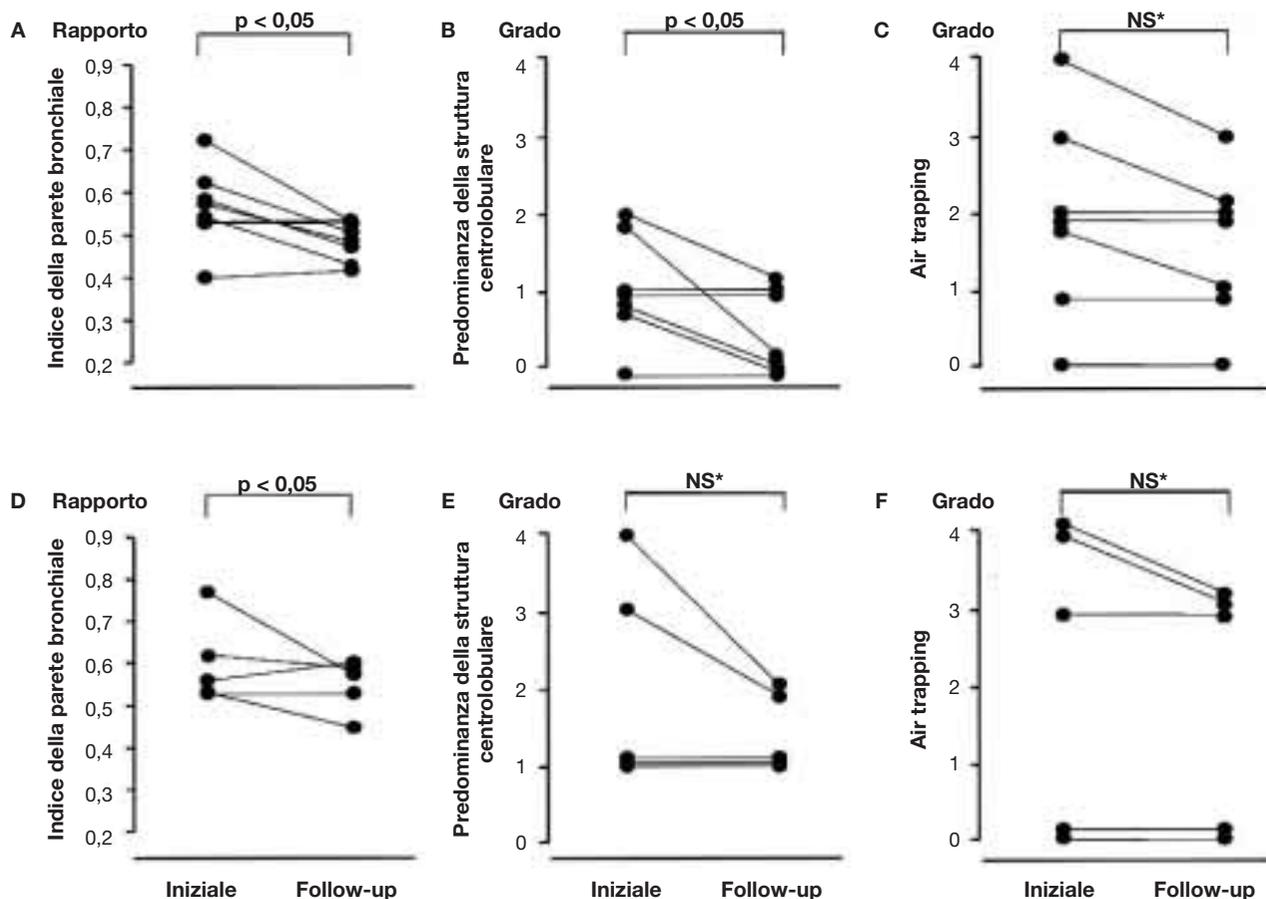


FIGURA 3. Variazioni del BWI, della predominanza di struttura centrolobulare e dell'air trapping alla HRCT in un intervallo di tempo di 16,8 mesi (range: 7-24 mesi) in pazienti in trattamento con steroidi inalatori appartenenti ai gruppi 1 e 2 (in alto a sinistra, A; in alto al centro B; in alto a destra, C) e al gruppo 3 (in basso a sinistra, D; in basso al centro, E; e in basso a destra, F). NS indica $p > 0,05$.

BWI ($0,6 \pm 0,04$ vs $0,54 \pm 0,02$) era ridotto significativamente ($p < 0,05$; Fig. 3 in basso a sinistra, D), mentre i livelli di predominanza delle strutture centrolobulari ($2,0 \pm 0,3$ vs $1,4 \pm 0,4$) e l'air trapping ($2,2 \pm 0,2$ vs $1,8 \pm 0,3$) erano immutati ($p > 0,05$, rispettivamente; Fig. 3 in basso al centro, E, e in basso a destra, F).

Durante il follow-up, i valori di BWI erano notevolmente aumentati nei gruppi 1 e 2 rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$). Tutti i pazienti del terzo gruppo avevano elevati livelli di predominanza delle strutture centrolobulari rispetto al grado 1 durante il follow-up eseguito con HRCT (Figura 3, in basso al centro, E); inoltre tre dei sette pazienti appartenenti al primo e al secondo gruppo presentavano un grado 1 mentre i rimanenti quattro soggetti avevano un grado 0 (Figura 3, in alto al centro, B). In tutti i soggetti asmatici, l'iniziale innalzamento della percentuale di air trapping non si era normalizzato, nonostante il trattamento iniziale con steroidi, indipendentemente dalla gravità della malattia (Figura 3, in alto a destra, F).

DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che le alterazioni viste alla TC ad alta risoluzione, come l'ispessimento della parete bronchiale e l'air trapping, la prominente delle strutture centrolobulari, sono più estese nei gruppi di persone con asma che nei normali soggetti di controllo, indipendentemente dalla gravità della malattia. Una scoperta interessante è che i pazienti con NFA manifestavano una più severa predominanza delle strutture centrolobulari rispetto ai pazienti con asma da moderato a severo con gli stessi valori di FEV₁ sebbene non ci fossero differenze significative nel BWI e nei parametri di air trapping. La scoperta con TC ad alta risoluzione della predominanza delle strutture centrolobulari in pazienti asmatici non ha ricevuto molta attenzione. Linch e coll.²² hanno riportato che il 10% dei pazienti asmatici aveva una predominanza della struttura centrolobulare, mentre Gremer e coll.²³ e Harmanch e coll.²⁴ hanno riportato che meno del 25% dei pazienti asmatici rientrava in questa categoria. Nel presente studio il 36%

dei pazienti con asma di grado lieve e il 70% dei pazienti con asma di grado da moderato a severo aveva una predominanza delle strutture centrolobulari. L'incidenza della prominente delle strutture centrolobulari nel nostro studio è più alta di quella riportata precedentemente.²²⁻²⁴ Ciò potrebbe essere dovuto a differenti metodi di scansione ed analisi della TC ad alta risoluzione. Noi abbiamo analizzato quantitativamente le scansioni TC con intervalli di 10 mm lungo l'intero polmone, e ciò ci ha permesso di analizzare un'area polmonare maggiore rispetto a quella analizzata negli altri studi. La predominanza delle strutture centrolobulari alla TC ad alta risoluzione potrebbe essere dovuta alla compressione mucoide, all'infiammazione peribronchiale, al rimodellamento della parete bronchiale che include l'ipertrofia muscolare. A supporto di questi concetti, gli studi patologici dei pazienti con asma che stavano per morire per lo stato asmatico mostrarono un severo air trapping ed atelettasia, i quali sono correlati al riempimento di piccoli bronchi e bronchioli con essudato infiammatorio viscoso. In aggiunta, l'essudato infiammatorio consisteva in essudati plasmatici e cellule infiammatorie, in particolare gli eosinofili e le cellule epiteliali che erano esfoliate dalla superficie di scambio.^{25,26} Biopsie mucose dimostrarono la presenza di marcatori della flogosi eosinofila nelle piccole vie aeree di pazienti con asma di grado moderato.^{27,28} In aggiunta alla flogosi delle vie aeree, al rimodellamento e soprattutto alla deposizione di collagene, l'ipertrofia è stata spesso trovata a livello delle vie aeree periferiche.^{8,28,29} Generalmente si credeva che le variazioni di struttura delle vie aeree viste nel post-mortem o in polmoni chirurgicamente resecati di pazienti con asma di grado severo avessero più profonde conseguenze fisiologiche nelle ampie vie aeree distali che nelle larghe vie aeree prossimali.³⁰ Queste alterazioni patologiche sono più evidenti in caso di progressione verso attacchi fatali.⁸ In questo studio, tutti i pazienti con NFA hanno manifestato una predominanza delle strutture centrolobulari alle scansioni HRCT. Per nostra conoscenza, la predominanza delle strutture centrolobulari alle scansioni HRCT non è stata analizzata preventivamente nei pazienti con NFA. I risultati di questo studio suggeriscono che le grandi variazioni nelle strutture delle piccole vie aeree potrebbero essere associate a NFA e che tali variazioni sono evidenziati dalla predominanza delle strutture centrolobulari alle scansioni HRCT.

Abbiamo osservato inoltre incrementi in air trapping e BWI in pazienti con asma di grado moderato-severo e in quelli di grado lieve rispetto ai normali soggetti di controllo. L'air trapping è stato anche riscontrato in soggetti normali, sebbene l'estensione sia limitata. Aree focali di relativa luminosità pos-

sono essere viste in soggetti normali alle scansioni espiratorie nei segmenti superiori dei lobi inferiori.³¹ In uno studio di Lucidarme e coll.³² su dieci soggetti sani non fumatori, escludendo i segmenti superiori dei lobi inferiori ed isolando i lobuli polmonari, non era visibile air trapping nelle vie aeree. È stato ipotizzato che i segmenti superiori potrebbero essere meno ventilati del polmone adiacente avendo una tendenza ad intrappolare l'aria durante l'espiazione.

Comunque, non ci sono differenze significative nel BWI tra i pazienti con NFA e quelli con asma di grado moderato-severo, il che conferma le scoperte di Awadh e coll.¹² Il BWI era misurato principalmente nelle grandi vie aeree tra le quali venivano compresi i "bronchi segmentali e subsegmentali". L'ispessimento di parete delle grandi vie aeree era attribuito all'ispessimento della membrana basale, all'iperplasia delle cellule caliciformi, all'ipertrofia delle ghiandole della sottomucosa, all'iperplasia della muscolatura liscia bronchiale.³³ Dunill e coll.^{6,34} hanno mostrato delle differenze quantitative nell'ispessimento della parete bronchiale tra pazienti asmatici e pazienti affetti da bronchite cronica. L'ingrandimento delle ghiandole mucose è stato osservato in entrambi i gruppi ma solo nei pazienti con stato asmatico è stato riscontrato un marcato incremento del volume della muscolatura liscia, che in certi casi arrivava al 20% della parete bronchiale.³⁵ L'ispessimento della parete delle vie aeree potrebbe essere la maggiore causa di ostruzione delle vie aeree, di limitazione del flusso aereo, di severità dei sintomi in pazienti asmatici.^{10,35,36} Nel nostro studio, le variazioni del FEV₁ correlano strettamente con il BWI nei pazienti con asma di grado moderato-severo persistente, e ciò è in accordo con i risultati degli studi precedenti.^{11,37} Comunque, noi potremmo non trovare una significativa differenza nei valori di BWI tra i diversi gruppi di pazienti con asma, e ciò indica che l'ispessimento della parete bronchiale non è un fattore che contribuisce alla NFA, ma è un cambiamento di base in tutti i gruppi asmatici, includendo gli asmatici di grado lieve. Nel nostro studio, il FEV₁ non è correlato con la prevalenza delle strutture centrolobulari o con l'estensione dell'intrappolamento dell'aria nei pazienti con NFA, il che suggerisce che la limitazione del flusso aereo nei casi di NFA non sia probabilmente dovuta a singole alterazioni come l'ispessimento della parete bronchiale ma invece appaia essere determinata da alterazioni multifattoriali delle vie aeree.⁷⁻⁹

Paganin e coll.^{10,35} hanno considerato l'ispessimento della parete bronchiale nei pazienti asmatici come un danno strutturale irreversibile, sebbene l'ispessimento della parete bronchiale sia stato spesso descritto come reversibile.³⁸ La reversibilità dell'ispes-

simento della parete bronchiale dipende dalle caratteristiche patologiche sottostanti. Sembra essere reversibile quando l'infiammazione della submucosa o l'edema predominano ed irreversibile quando le vie aeree sono ampiamente rimodellate. Paganin e coll.^{10,35} hanno descritto anche modificazioni delle alterazioni TC dopo terapia antiasmatica. Al controllo in prima o seconda settimana, il tappo mucoso, il disegno acinare e il collasso lobare erano reversibili, mentre l'ispessimento della parete bronchiale, le bronchiecasi e l'enfisema erano immutati. La reversibilità del rimodellamento delle vie aeree è supportata in parte da uno studio patologico³⁹, il quale mostra che la deposizione di collagene subepiteliale, che è una componente dell'ispessimento della parete bronchiale, si riduceva significativamente in pazienti sottoposti ad un trattamento intensivo con farmaci anti-infiammatori. Comunque, nessun studio è stato fatto sulle modificazioni delle alterazioni nelle vie aeree per periodi relativamente lunghi (6 mesi) seguendo un trattamento con terapia anti-infiammatoria. I nostri risultati rivelano che l'ispessimento della parete bronchiale è parzialmente reversibile in pazienti asmatici, indipendentemente dalla gravità della patologia. Comunque, l'intrappolamento dell'aria non migliora in pazienti non-NFA ed NFA, il che suggerisce che l'air trapping è più refrattario alla terapia steroidea rispetto all'ispessimento della parete bronchiale. Le differenti risposte delle alterazioni delle vie aeree alla terapia inalatoria steroidea potrebbero essere dovute alle differenze nei siti interessati, per esempio, bronchi e bronchioli. La mancata risposta alla terapia steroidea inalatoria dell'air trapping potrebbe non essere dovuta alla durata della terapia ma sembra essere dovuta alla profondità della penetrazione degli steroidi inalatori nelle vie aeree periferiche.^{40,41} In questo studio, l'estensione della predominanza delle strutture centrolobulari diminuiva durante il periodo di trattamento ma non raggiungeva il livello normale (grado 0) nel 43% dei pazienti non-NFA e nel 100% dei pazienti con NFA. L'estensione della residua predominanza delle strutture centrolobulari era significativamente più pronunciata nei pazienti con NFA rispetto ai pazienti non-NFA. Il fattore limitante del nostro studio dovrebbe essere poi sottolineato. Poiché solo i bronchi visti in sezione sono stati analizzati, e solo il 10% dei polmoni è stato indagato, molti bronchi non sono stati analizzati.

In conclusione, tra i dati osservati con la HRCT riguardo le alterazioni delle vie aeree, solo la gravità della predominanza delle strutture centrolobulari differisce significativamente tra il gruppo di pazienti con NFA, asma di grado lieve e asma moderato-severo. Le alterazioni delle piccole vie aeree alla HRCT potrebbero essere parzialmente reversibili seguendo un'intensa terapia per un periodo relativa-

mente lungo. Comunque queste scoperte non sono ugualmente applicabili ai pazienti non-NFA e ai pazienti NFA. I pazienti con NFA hanno una risposta minore al trattamento con steroidi rispetto ai pazienti non-NFA. L'esatta natura delle alterazioni delle piccole vie aeree rimane da essere chiarita nei pazienti asmatici, specialmente nei pazienti con una precedente storia di NFA.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sly RM, O'Donnell R. Stabilization of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:347-354
- 2 McFadden ER Jr, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997; 127:142-147
- 3 Molino NA. Near-fatal asthma. In: Hall JB, Corbridge TC, Rodrigo C, et al, eds. *Acute asthma: assessment and management*. New York, NY: McGraw-Hill, 2000; 29-47
- 4 Strunk RC, Mrazek DA, Fuhrmann GS, et al. Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood: a case-controlled study. *JAMA* 1985; 254:1193-1198
- 5 Castro M, Schechtman KB, Halstead J, et al. Risk factors for asthma morbidity and mortality in a large metropolitan city. *J Asthma* 2001; 38:625-635
- 6 Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27-33
- 7 James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:242-246
- 8 Carroll N, Elliot J, Morton A, et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:405-410
- 9 Carroll N, Carello S, Cooke C, et al. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:709-715
- 10 Paganin F, Trussard V, Seneterre E, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1084-1087
- 11 Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, et al. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57:242-246
- 12 Awadh N, Müller NL, Park CS, et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control group: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53:248-253
- 13 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-244
- 14 National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report, Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002; publication No. 02-3659
- 15 Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:323-327
- 16 Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200: 327-331
- 17 Boulet LP, Belanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:865-871

- 18 McNamara AE, Muller NL, Okazawa M, et al. Airway narrowing in excised canine lungs measured by high-resolution computed tomography. *J Appl Physiol* 1992; 73:307-316
- 19 Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, et al. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002; 57:1078-1085
- 20 Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, et al. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. *Radiology* 1994; 193:369-374
- 21 Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1990; 58-59
- 22 Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188:829-833
- 23 Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol* 1996; 6:199-206
- 24 Harmanci E, Kebapci M, Metintas M, et al. High-resolution computed tomography findings are correlated with disease severity in asthma. *Respiration* 2002; 69:420-426
- 25 Hogg JC, Hegele RG. Postmortem pathology. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, et al, eds. *Asthma*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997; 201-220
- 26 Jeffery P. Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1152-1158
- 27 Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44-51
- 28 Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999; 14:1403-1417
- 29 Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, et al. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220-1225
- 30 Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, et al. A model of airway narrowing in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1251-1258
- 31 Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High resolution computed tomography findings of lung disease. In: Webb WR, Muller NL, Naidich DP, eds. *High resolution computed tomography of the lung*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 2001; 175-177
- 32 Lucidarme O, Grenier PA, Cadi M, et al. Evaluation of air trapping at CT: comparison of continuous-versus suspended-expiration CT techniques. *Radiology* 2000; 216:768-772
- 33 Molet S, Hamid Q. Role of airway remodeling in severe asthma. In: Szeffler SJ, Leung DYM, eds. *Severe asthma: pathogenesis and clinical management*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 2001; 89-124
- 34 Dunnill MS, Massarella GR, Anderson JA. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis and in emphysema. *Thorax* 1969; 24:176-179
- 35 Paganin F, Seneterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:110-114
- 36 James A, Carroll N. Theoretic effects of mucus gland discharge on airway resistance in asthma [abstract]. *Chest* 1995; 107(3 suppl):110S
- 37 Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, et al. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:965-971
- 38 Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-1745
- 39 Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, et al. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:356-363
- 40 Claman DM, Boushey HA, Liu J, et al. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:861-869
- 41 Fahy JV, Boushey HA. Effect of low-dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J* 1998; 11:1240-1247

ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

4-6 maggio 2006

Napoli

Città della Scienza



Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: gp.congress@tin.it

Validazione degli algoritmi dell'American Thoracic Society e di altri algoritmi spirometrici basati sulla FVC e sul volume espiratorio forzato a 6 s nel predire una ridotta capacità polmonare totale*

Maureen P. Swanney, MSc; Lutz E. Beckert, MD, FCCP;
Chris M. Frampton, PhD; Lauren A. Wallace, BSc; Robert L. Jensen, PhD;
Robert O. Crapo, MD, FCCP

Obiettivi: (1) Confrontare le prestazioni di tre algoritmi spirometrici sviluppati per predire se la capacità polmonare totale (TLC) è ridotta, normale o aumentata, (2) determinare se il volume espiratorio forzato a 6 secondi (FEV₆) può sostituirsi alla FVC in questi algoritmi e (3) determinare se una differenza di valutazione fosse presente in pazienti sottoposti a misura della spirometria e della TLC paragonati a pazienti sottoposti alla sola spirometria.

Metodi: Abbiamo analizzato i risultati di 219 pazienti successivi, consenzienti, inviati a un laboratorio di indagini funzionali di un ospedale della nuova Zelanda per effettuare la spirometria e la TLC. I risultati della spirometria di 370 pazienti inviati per la spirometria ma non per i volumi polmonari sono stati usati per esaminare potenziali errori di valutazione. I risultati delle spirometrie sono stati analizzati usando il limite più basso dei valori normali (LLN) di riferimento del terzo National Health and Nutrition Examination Study. Le equazioni di Goldman e di Becklake e Crapo e coll. sono state usate per classificare la TLC come normale o anormale. Curve ROC (Receiver Operator Characteristic) sono state usate per produrre un algoritmo usando il LLN per FVC e FEV₆. I dati degli algoritmi precedenti e dei nostri algoritmi sono stati analizzati per la predizione di un volume polmonare ridotto in riferimento a un "gold standard", la TLC pletismografica.

Risultati: Tutti e tre gli algoritmi hanno predetto una TLC ridotta con una precisione di circa il 50%. Al contrario, tutti gli algoritmi hanno predetto che la TLC era normale o aumentata con una precisione del 99% indipendentemente dall'insieme di riferimento usato. Gli algoritmi basati su FEV₆ hanno dato risultati simili agli algoritmi basati sulla FVC. Nessuna differenza di valutazione è stata trovata.

Conclusioni: Questo studio fornisce la prova che gli algoritmi basati sulla spirometria possono predire esattamente quando la TLC è normale o aumentata e possono anche aumentare la probabilità a priori che la TLC sia ridotta a circa il 50%. FEV₆ è equivalente a FVC in queste previsioni.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:18-23)

Parole chiave: algoritmo; errore di valutazione; volume espiratorio forzato a 6 secondi; FVC; volume polmonare; restrizione; spirometria; capacità polmonare totale

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; FEV₆ = volume espiratorio forzato a 6 s; LLN = limite inferiore di normalità; NPV = valore predittivo negativo; PPV = valore predittivo positivo; ROC = receiver operator characteristic; TLC = capacità polmonare totale; VA = volume alveolare; VC = capacità vitale

La capacità polmonare totale (TLC) è un elemento importante nel valutare la funzione polmonare.

*Dal Respiratory Physiology Laboratory (Sig.ra. Swanney, Dott. Beckert e Sig.ra. Wallace), Christchurch Hospital, Christchurch, Nuova Zelanda; Department of Medicine (Dott. Frampton), Christchurch School of Medicine, University of Otago, Christchurch, New Zealand; Pulmonary Division (Dott. Jensen e Crapo), LDS Hospital and University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT, USA.

Questo lavoro è stato effettuato presso il Laboratorio di Fisiologia Respiratoria, Ospedale di Christchurch, Christchurch, Nuova Zelanda.

Per esempio, se sia il rapporto FEV₁/FVC che la capacità vitale (VC) sono sotto il range previsto, le possibilità diagnostiche includono l'ostruzione delle vie respiratorie o una combinazione di difetto

Manoscritto ricevuto l'1 dicembre 2003; revisione accettata il 23 luglio 2004.

Corrispondenza: Maureen P. Swanney, MSc, Respiratory Physiology Laboratory, Fourth Floor, Riverside Building, Christchurch Hospital, Private Bag 4170, Christchurch, 8001, New Zealand; e-mail: Maureen.swanney@cdhb.govt.nz

(CHEST 2004; 126:1861-1866)

ostruttivo e restrittivo.¹ La TLC allora diventa importante per distinguere fra tali possibilità. Negli algoritmi interpretativi, le domande usuali circa la TLC sono se è inferiore di quanto previsto nei limiti della norma o superiore di quanto previsto. Il documento di strategia interpretativa pubblicato dalla Società Toracica Americana (ATS) permette di dedurre che la TLC sarà ridotta (per esempio, se è presente difetto restrittivo) quando il rapporto FEV₁/FVC è normale e la VC è ridotta.² Tuttavia, Aaron e coll.³ hanno dimostrato che questa conclusione è sbagliata in circa la metà delle volte, ma che un FVC normale insieme con un normale FEV₁/FVC sicuramente predicono una TLC normale o sopra il normale.

Glady e coll.⁴ hanno confermato i risultati di Aaron e coll.,³ e hanno sviluppato un nuovo algoritmo basato sulla spirometria e sulle misure di TLC per predire la TLC basata sulla spirometria. Questo algoritmo ha predetto esattamente una TLC normale o alta il 98% delle volte, ma non ha potuto predire una TLC bassa. L'algoritmo ottimizzato ha richiesto una misurazione di TLC (per confermare o escludere la riduzione) solo in pazienti con FVC < 85% del previsto e FEV₁/FVC ≥ 55%. Gli studi^{3,4} hanno analizzato i dati dei pazienti inviati al laboratorio sia per la spirometria che per la TLC. Le possibilità di un errore di valutazione, aumentate perché i pazienti non hanno eseguito sempre entrambe le prove, non sono state analizzate in entrambe le valutazioni ma potrebbero notevolmente interessare la sensibilità e la specificità se i pazienti inviati per la TLC hanno una prevalenza differente di restrizione rispetto ai pazienti inviati solo per la spirometria.⁵

Abbiamo precedentemente dimostrato⁶ che il volume espiratorio forzato a 6 secondi (FEV₆) è equivalente a FVC nell'identificare i pattern ostruttivi e restrittivi usando l'algoritmo dell'ATS e che il FEV₆ è più riproducibile e meno stressante fisicamente rispetto alla FVC. Tuttavia, può essere accettato come sostituto di FVC soltanto se conduce agli stessi risultati interpretativi. Il nostro studio ha avuto tre obiettivi: determinare gli algoritmi spirometrici dell'ATS,² di Glady⁴ e nostri nel predire la riduzione di TLC in una nuova popolazione dei pazienti; confrontare i risultati di FEV₆ rispetto a quelli di FVC in questi algoritmi; e determinare se l'errore di valutazione influenza i risultati.

MATERIALI E METODI

Il comitato etico di Canterbury, Nuova Zelanda, ha approvato lo studio. Sono stati inseriti nello studio i pazienti inviati per le prove di funzionalità respiratoria nel laboratorio di fisiologia dell'ospedale di Christchurch fra dicembre del 2000 e dicembre 2001. I pazienti inviati per la sola spirometria o per la spirome-

Tabella 1—Algoritmi per predire una restrizione spirometrica*

Variabili	ATS ² †	Glady e coll. ⁴	Nostri
FEV ₁ /VC%	≥ LLN	≥ 55	≥ 63
FVC	< LLN	< 85% del predetto	< 102% di LLN
FEV ₁ /FEV ₆ %	≥ LLN	≥ 55	≥ 68
FEV ₆	< LLN	< 85% del predetto	< 106% di LLN

*FEV₁/VC% = FEV₁/VC x 100; FEV₁/FEV₆% = FEV₁/FEV₆ x 100.

†LLN del range di riferimento basato su soggetti sani.

tria ed i volumi polmonari sono stati contattati, gli è stato spiegato lo studio e gli è stato chiesto il consenso informato. 219 pazienti inviati per la spirometria e le misure di volume polmonare hanno firmato i moduli di consenso e sono stati inseriti nello studio (popolazione del volume polmonare). I risultati delle spirometrie dei primi 370 pazienti consenzienti esaminati soltanto per la spirometria sono stati usati per esaminare la possibilità di un errore di valutazione (popolazione di sola spirometria).

Ricercatori dell'Australian and New Zealand Society of Respiratory Science hanno effettuato i test funzionali polmonari secondo gli standard ATS.⁷ Ogni strumento è stato calibrato quotidianamente ed il nostro programma di garanzia della qualità per il controllo e la manutenzione delle apparecchiature è stato seguito rigorosamente. La TLC è stata misurata mediante pletismografia corporea (Autobox; SensorMedics; Yorba Linda, CA); la spirometria è stata effettuata con il pletismografo corporeo o con uno spirometro a secco (modello 2130; SensorMedics). Gli obiettivi erano tre prove tecnicamente soddisfacenti per la spirometria e la TLC. I test di verifica di riproducibilità erano ± 200 ml per FVC e FEV₁ e ± 5% per TLC. Se alcuni di questi non erano soddisfatti tutti i dati del soggetto erano esclusi dall'analisi. I valori spirometrici sono stati considerati come normali o anormali usando le equazioni di riferimento del terzo National Health And Nutrition Examination Study⁸ per i pazienti bianchi. Le misure di TLC sono state considerate come normale o basse usando il limite inferiore dei valori normali (LLN) dalle equazioni di riferimento di Goldman e di Becklake,⁹ e di Crapo e coll.¹⁰

Metodi statistici

Errore di valutazione: L'errore di valutazione nella popolazione di pazienti sottoposti a determinazione dei volumi polmonari è stato valutato confrontando la frequenza del pattern restrittivo² spirometrico secondo l'ATS fra il gruppo sottoposto a determinazione dei volumi polmonari e quello sottoposto soltanto alla spirometria mediante il test del χ^2 .

Algoritmi per la predizione di una TLC ridotta o normale: Gli algoritmi di previsione sono sintetizzati nella Tabella 1. L'algo-

Tabella 2—Pazienti reclutati*

Variabili	Solo spirometria	Spirometria e TLC
Eleggibili	706	442
Contattati	505	308
Consenzienti e testati	386	226
Test accettabili	370	219
Finale: maschi	173	121
Finale: femmine	197	98

*I dati sono presentati come N. di pazienti.

Tabella 3—Caratteristiche demografiche dei partecipanti

Test	Età, anni		Altezza, cm		Indice di massa corporea	
	Media (DS)	Range	Media (DS)	Range	Media (DS)	Range
Spirometria e TLC						
Sesso maschile (n = 121)	54 (16,8)	22–82	174 (7,9)	156–197	27,5 (4,7)	19–44
Sesso femminile (n = 98)	51 (14,3)	25–84	162 (7,1)	143–177	27,8 (6,6)	18–56
Solo spirometria						
Sesso maschile (n = 172)	62 (14,6)	19–86	171 (6,7)	149–188	27,5 (5,3)	16,7–48
Sesso femminile (n = 197)	62 (16,8)	23–93	160 (6,9)	143–181	27,9 (8,0)	16–61,7

ritmo dell'ATS richiede un FEV₁/VC normale e una VC ridotta. Gli algoritmi di Glady e coll.⁴ richiedono un rapporto FEV₁/VC ≥ 55% e una FVC < 85% del predetto. Il nostro algoritmo usa un metodo simile a quello di Glady e coll.⁴ anche se abbiamo usato una percentuale del limite inferiore del range di riferimento piuttosto che una percentuale del predetto. Inoltre, abbiamo generato un algoritmo separato usando FEV₆ e FEV₁/FEV₆.

Curve ROC (Receiver Operator Characteristic) sono state generate per determinare i cut point (i punti di separazione) ottimali per valori di sensibilità vicino al 100% conservando la più alta specificità per le equazioni di riferimento di Goldman e Becklake⁹ e Crapo e coll.¹⁰ Abbiamo poi analizzato le prestazioni degli algoritmi dell'ATS² e di Glady e coll.⁴ usando FVC e FEV₁/FVC e FEV₆ e FEV₁/FEV₆ come serie di variabili separate. Inoltre, FEV₆ e FEV₁/FEV₆ sono stati usati in entrambi gli algoritmi mediante sostituzione di FVC con i valori di FEV₆ ed usando come valori di riferimento di FEV₆ quelli di Hankinson e coll.⁸ Sono state create tavole due a due e sono state calcolate e comparate la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV) e il valore predittivo negativo (NPV).

RISULTATI

Le caratteristiche dei soggetti reclutati sono sintetizzate nella Tabella 2. I pazienti idonei allo studio venivano contattati se il carico di lavoro del laboratorio era sufficiente per trovare il tempo necessario ad ottenere il consenso informato. Lo studio ha

determinato un carico di lavoro del 27% per i pazienti sottoposti alla sola spirometria e del 30% in quelli sottoposti a spirometria e determinazione dei volumi polmonari. Di quelli contattati, hanno acconsentito a sottoporsi allo studio il 67% dei pazienti sottoposti alla sola spirometria e il 61% di quelli sottoposti a spirometria e determinazione dei volumi polmonari. Gli effetti del carico di lavoro e della mancanza di consenso sono state le cause della bassa percentuale del reclutamento, ma erano probabilmente casuali e non dovrebbero inficiare i risultati dello studio. Le esclusioni a causa di una qualità inaccettabile della prova erano poche (4,1% e 3,1% per i due gruppi, rispettivamente). Quattordici soggetti non hanno espirato per 6 secondi ma mostravano dei plateau accettabili sulle tracce volume-tempo. I dati demografici per i soggetti dello studio sono presentati nella Tabella 3.

Errore di valutazione

Un pattern restrittivo della spirometria basato sull'algoritmo ATS² era presente in 60 soggetti (27%) studiati sia con la spirometria che con le misure di TLC e in 79 dei 370 pazienti esaminati soltanto con

Tabella 4—Algoritmo dell'ATS nel predire una ridotta TLC*

Pattern spirometrico restrittivo	Valori di riferimento per la TLC			
	Goldman e Becklake ⁹		Crapo e coll. ¹⁰	
	Normale	Ridotto	Normale	Ridotto
FVC (n = 219)				
Presente (n = 60)	27	33	35	25
Assente (n = 159)	158	1	158	1
FEV ₆ (n = 205)				
Presente (n = 51)	22	29	30	21
Assente (n = 154)	152	2	152	2

*I dati sono presentati come N. di pazienti.

Tabella 5—Algoritmo di Glady nel predire una ridotta TLC*

Pattern spirometrico restrittivo	Valori di riferimento per la TLC			
	Goldman e Becklake ⁹		Crapo e coll. ¹⁰	
	Normale	Ridotto	Normale	Ridotto
FVC (n = 219)				
Presente (n = 92)	58	34	66	26
Assente (n = 127)	127	0	127	0
FEV ₆ (n = 205)				
Presente (n = 95)	64	31	72	23
Assente (n = 110)	110	0	110	0

*I dati sono presentati come N. di pazienti.

Tabella 6—Nostro algoritmo nel predire una ridotta TLC*

Pattern spirometrico restrittivo	Valori di riferimento per la TLC			
	Goldman e Becklake ⁹		Crapo e coll. ¹⁰	
	Normale	Ridotto	Normale	Ridotto
FVC (n = 219)				
Presente (n = 68)	35	33	43	25
Assente (n = 151)	150	1	150	1
FEV ₆ (n = 205)				
Presente (n = 71)	41	30	49	22
Assente (n = 134)	133	1	133	1

*I dati sono presentati come N. di pazienti.

la spirometria (21%). Le due frequenze non erano statisticamente differenti (test del χ^2 : $p = 0,10$). Ciò suggerisce che non vi era un significativo errore di valutazione nella selezione dei pazienti per le misure del volume polmonare.

Il nostro algoritmo

Nel nostro algoritmo, i cut-point ottimali di sensibilità e specificità erano una FVC < 102% del LLN e un rapporto FEV₁/FVC \geq 63%. Per il FEV₆, i cut-point erano un FEV₆ < 106% del LLN e un rapporto FEV₁/FEV₆ \geq 68%.

Le prestazioni degli algoritmi di previsione

Le Tabelle 4, 5 e 6 contengono, due a due, le tabelle di ogni algoritmo usando i due insiemi di equazioni di previsione di normalità per la TLC. I numeri per FEV₆ sono più piccoli perché alcuni pazienti non hanno espirato per 6 secondi. I pazienti che sono stati classificati con un pattern restrittivo

spirometrico usando FVC o FEV₆ e quelli classificati come ristretti basandosi solo su TLC sono ricapitolati nella Tabella 7.

La sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV) e il valore predittivo negativo (NPV) per i due insiemi di riferimento di TLC usando FVC o FEV₆ per predire una TLC bassa dalla spirometria sono indicati nella Tabella 8. Tutti e tre gli algoritmi avevano NPV (TLC previsto come normale o alto) del 99% o 100% sia per la FVC che per il FEV₆ indipendentemente dai valori di riferimento usati. Il PPV era molto più basso e variava con l'insieme di riferimento; l'algoritmo di Glady e coll.⁴ aveva costantemente un valore di PPV più basso. Il potere predittivo positivo variava in base all'uso di FVC o di FEV₆, anche se la variazione era piccola e non ha avuto un modello costante. Questi risultati confermano che FEV₆ può essere usata come sostituto di FVC in questi algoritmi. I nostri algoritmi per FVC e FEV₆ non hanno migliorato il potere predittivo positivo o negativo. Questi dati confermano il lavoro di Aaron e coll.³ e di Glady e coll.⁴ che indicano che i modelli spirometrici possono essere usati per escludere la presenza di una TLC ridotta ma non possono essere utilizzati per predire positivamente una TLC ridotta.

Le prestazioni del nostro algoritmo usando le curve ROC sono indicate nelle figure 1 e 2. La Figura 1 mostra la prestazione di FVC e di FEV₆ nel predire la restrizione usando il LLN di Goldman e di Becklake;⁹ l'area sotto la curva di ROC era 0,872 per FVC e 0,841 per FEV₆. La Figura 2 mostra la prestazione di FVC e FEV₆ verso l'equazione di riferimento di Crapo e coll.;¹⁰ l'area sotto la curva di ROC era pari a 0,88 per FVC e 0,843 per FEV₆. Non vi era differenza statistica fra le curve per FVC e FEV₆. Infine, l'insieme di riferimento non ha avuto effetto sull'NPV.

Tabella 7—Comparazione delle predizioni spirometriche vs pletismografiche di restrizione*

	Pattern spirometrico restrittivo	TLC ridotta (Goldman e Becklake ⁹)	Pattern spirometrico restrittivo e bassa TLC (Goldman e Becklake ⁹)	TLC ridotta (Crapo e coll. ¹⁰)	Pattern spirometrico restrittivo e bassa TLC (Crapo e coll. ¹⁰)
ATS ²					
FVC	27	16	55	12	42
FEV ₆	25	15	57	11	41
Glady e coll. ⁴					
FVC	42	16	37	12	28
FEV ₆	46	15	33	11	24
Nostri					
FVC	31	16	49	12	37
FEV ₆	35	15	42	11	31

*I dati sono presentati come %.

Tabella 8—Prestazione dei tre algoritmi nel predire una ridotta TLC

	TLC di Goldman e Becklake ⁹				TLC di Crapo e coll. ¹⁰			
	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
Algoritmo ATS ²								
FVC	97	85	55	99	96	82	42	99
FEV ₆	94	87	57	99	91	84	41	99
Algoritmo di Glady e coll. ⁴								
FVC	100	69	37	100	100	66	28	100
FEV ₆	100	63	32	100	100	60	24	100
Nostro Algoritmo								
FVC	97	81	49	99	96	78	37	99
FEV ₆	97	76	42	99	96	73	31	99

DISCUSSIONE

Questo studio conferma i risultati di Aaron e coll.³ e Glady e coll.,⁴ che hanno trovato che i pattern spirometrici non possono predire attendibilmente una TLC ridotta ma possono predire attendibilmente una TLC normale o sopra il livello normale (NPV = dal 99 al 100%). L'NPV di questi pattern non è stato influenzato dall'insieme di riferimento usato e sostituire FEV₆ con FVC ha condotto a risultati equivalenti. Questi risultati sono simili a un report precedente⁶ di una buona capacità di FEV₆ come sostituto di FVC nell'evidenziazione di pattern ostruttivi e restrittivi.

Il numero di pazienti predetto nell'avere una TLC ridotta dalla spirometria variava con l'insieme di ri-

ferimento usato; un maggior numero di pazienti aveva una ridotta TLC usando l'equazione di Goldman e Becklake⁹ rispetto all'equazione di Crapo e coll.¹⁰ Questo può riflettere il fatto che la determinazione con la tecnica della diluizione dell'elio, usata nell'equazione di Crapo e coll.,¹⁰ notoriamente sottostima sistematicamente la TLC pletoigrafica di circa 400 ml nei soggetti sani.^{11,12} La sottostima aumenta quando vi è ostruzione delle vie aeree e peggiora con essa.^{11,12}

39 pazienti sono stati identificati avere una ridotta VC ma una normale TLC usando gli algoritmi ATS² o entrambe le equazioni di Goldman e Becklake⁹ o di Crapo e coll.¹⁰ casi identificati dall'equazione di Goldman e Becklake⁹ non lo furono dall'equazione

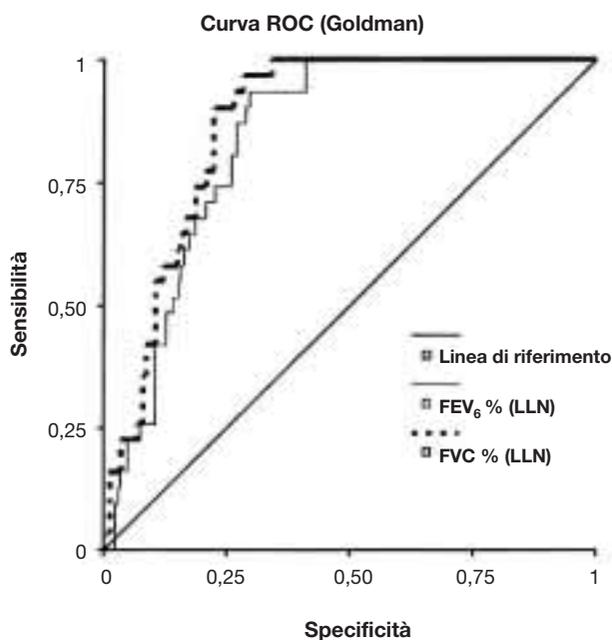


FIGURA 1. Prestazione di FVC e FEV₆ nel predire la restrizione in base a quanto indicato da Goldman e Becklake.⁹

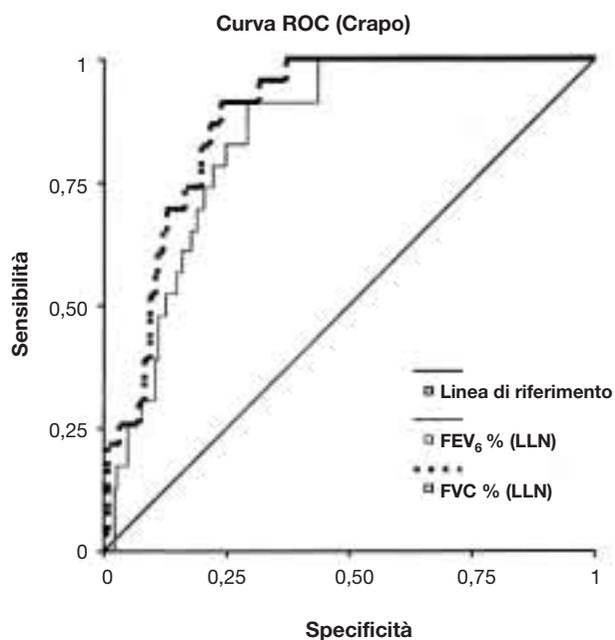


FIGURA 2. Prestazione di FVC e FEV₆ nel predire la restrizione in base a quanto indicato da Goldman e Becklake.¹⁰

di Crapo e coll.¹⁰ Ulteriori indagini hanno evidenziato che i valori misurati erano vicini all'LLN in 30 di questi pazienti. Tre pazienti avevano un volume residuo significativamente aumentato ed i sei pazienti restanti avevano altre evidenze dalle loro storie cliniche che suggerivano un problema ostruttivo. Questi risultati sostengono la raccomandazione dell'ATS di prestare attenzione quando si interpretano risultati vicino alla soglia.²

Le popolazioni dei pazienti inviati sia per la spirometria che per i volumi polmonari e quelli inviati soltanto per la spirometria nel nostro laboratorio avevano lo stesso rapporto di soggetti ristretti e non. Ciò conferma l'appropriatezza delle valutazioni di sensibilità e specificità e suggerisce che non vi era un significativo errore di valutazione. Mentre la spirometria non predice attendibilmente una TLC ridotta, può aumentare la probabilità a priori di una TLC ridotta a circa il 50% e l'aggiunta delle informazioni cliniche, che fanno incrementare significativamente le probabilità pretest, può aumentare le prestazioni degli algoritmi.

L'effetto di questi risultati è che la spirometria da sola può predire attendibilmente una TLC normale o elevata ed escludere un difetto restrittivo in molti pazienti. Ciò ha potuto ridurre significativamente il numero di misure di TLC richieste per rilevare i valori bassi di TLC nei pazienti. Per approfittare di questo potenziale risparmio di costi, la decisione dovrebbe essere presa in laboratorio per evitare rientri solo per misurare la TLC. Gli algoritmi dovrebbero essere sviluppati per il medico e il tecnico respiratorio onde guidarne la decisione di misurare o meno la TLC. Tali algoritmi dovrebbero anche considerare il volume alveolare (VA) mediante singolo respiro se il test della capacità di diffusione è effettuato prima della misurazione di TLC. Poiché il volume alveolare (VA) mediante singolo respiro sottostima sistematicamente la TLC, un riscontro di VA normale indicherebbe che la TLC è normale o aumentata.

I primi due studi^{3,4} e il nostro hanno tentato di chiarire e migliorare le capacità di FVC nella predizione di una TLC ridotta (pattern restrittivo). Le attuali linee guida interpretative^{1,2} per la FVC nella diagnosi di restrizione sono basate soprattutto sul parere di esperti che la TLC è "il gold standard" per la definizione del pattern restrittivo. Uno studio clinico dettagliato che includa informazioni e risultati clinici dettagliati potrebbe convalidare questo presupposto.

RIASSUNTO

I clinici possono confidare su algoritmi basati sulla spirometria per predire una TLC normale, ma la restrizione non può essere attendibilmente diagnosticata con la sola spirometria. FEV₆ è equivalente a FVC per escludere una TLC bassa. Non vi era evidenza di un errore di valutazione nella selezione di pazienti per ottenere le misure di TLC.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Debbie Murray, Kelly Sallaway e Fiona McClymont per l'assistenza tecnica e Janet Embry per l'assistenza editoriale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 As-Ashkar F, Mehra R, Mazzone PJ. Interpreting pulmonary function tests: recognize the pattern, and the diagnosis will follow. *Cleve Clin J Med* 2003; 70:866-881
- 2 Medical Section of the American Lung Association. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-1218
- 3 Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999; 115:869-873
- 4 Glady CA, Aaron SD, Lunau ML, et al. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest* 2003; 123:1939-1946
- 5 Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med* 1987; 6:411-423
- 6 Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al. FEV₆ is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:917-919
- 7 Medical Section of the American Lung Association. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136
- 8 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179-187
- 9 Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests: normal values at medium altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Respir Dis* 1969; 79:457-467
- 10 Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, et al. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18:419-425
- 11 Kilburn KH, Miller A, Warsaw RH. Measuring lung volumes in advanced asbestosis: comparability of plethysmographic and radiographic versus helium rebreathing and single breath methods. *Respir Med* 1993; 87:115-120
- 12 Punjabi NM, Shade D, Wise RA. Correction of single-breath helium lung volumes in patients with airflow obstruction. *Chest* 1998; 114:907-918

Accuratezza del monitoraggio dei disturbi respiratori nel sonno in un'unità coronarica*

Margot A. Skinner, MPhEd; Mahbubur S. Choudhury, MB ChB;
Sean D.R. Homan, MSc; Jan O. Cowan, MB ChB; Gerard T. Wilkins, MB ChB;
D. Robin Taylor, MD

Obiettivo dello studio: Valutare la frequenza di alterazioni del respiro legate al sonno (SDB) in pazienti con malattie acute cardiovascolari.

Disegno sperimentale: Studio osservazionale ripetuto.

Setting: Unità coronarica universitaria.

Pazienti: 26 pazienti ricoverati per angina instabile, infarto del miocardio o insufficienza ventricolare sinistra.

Misurazioni: Studio del sonno eseguito con dispositivo portatile a 3 livelli eseguito al momento dell'evento cardiovascolare acuto (studio 1; 26 pazienti) e dopo circa 6 settimane (studio 2; 18 pazienti).

Risultati: SDB (indice apnea-ipopnea ≥ 15). Sono stati identificati in 13 pazienti su 26 (50%) durante lo studio 1. Un paziente è risultato affetto da Sleep Apnea Centrale. Dei 18 pazienti che hanno completato entrambi gli studi, la diagnosi di SDB è stata confermata in 10 su 18 pazienti (56%) nello studio 1 ma solo in 5 su 18 pazienti (28%) nello studio 2. Tutti questi pazienti avevano Sleep Apnea Ostruttiva (OSA). 6 pazienti hanno avuto risultati falsi positivi di SDB nel follow-up e 1 paziente ha avuto un risultato falso negativo. Analisi dettagliate hanno suggerito che la posizione supina durante lo studio 1 possa aver contribuito all'alta percentuale di falsi positivi, anche se solo 3 pazienti su 6 hanno soddisfatto i criteri per la diagnosi di OSA posizionale.

Conclusioni: SDB si verificano comunemente in pazienti ricoverati con malattie cardiovascolari. La considerazione di una possibile diagnosi di SDB è una strategia importante per la prevenzione secondaria. Comunque, i nostri dati indicano che gli SDB possono essere transitori. Gli studi sul sonno per diagnosi di SDB come un potenziale fattore di rischio per morbilità cardiovascolare dovrebbero essere realizzati solamente quando il paziente è clinicamente stabile.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:24-29)

Parole chiave: rischio cardiovascolare; monitoraggio portatile del sonno; sleep apnea; alterazioni del respiro legate al sonno

Abbreviazioni: AHI = indice apnea-ipopnea; CCU = unità coronarica; CSA = sleep apnea centrale; ESS = scala del sonno di Epworth; MI = infarto del miocardio; OSA = sleep apnea ostruttiva; SDB = disturbi respiratori del sonno

La relazione tra sleep apnea ostruttiva (OSA) e la patologia cardiovascolare è complessa. Evidenze

*Dal Department of Medical and Surgical Sciences, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand. Lo studio è stato finanziato dall'Otago Respiratory Research Trust e dal Dunedin Heart Unit Trust.

Manoscritto ricevuto l'11 marzo 2004; revisione accettata il 22 luglio 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Dr. Robin Taylor, MD, Department of Medicine, Dunedin School of Medicine, PO Box 913, Dunedin, New Zealand; e-mail: robin.taylor@stonebow.otago.ac.nz

(CHEST 2005; 127:66-71)

epidemiologiche indicano che l'OSA è un fattore di rischio indipendente di morbilità cardiovascolare.¹ La prevalenza di ipertensione è aumentata in soggetti con OSA in modo dose-dipendente.²⁻⁴ Allo stesso modo, l'incidenza di patologia ischemica del miocardio è aumentata nei soggetti OSA, anche se l'effetto è più modesto.⁵ Di contro, l'OSA è più frequente in pazienti stabili con patologia ischemica del miocardio⁶ e IMA.⁷ Più importante è il fatto che gli outcome a lungo termine di un IMA sono peggiori nei pazienti con OSA.^{7,8} Per tutte queste ragioni, il fare diagnosi di OSA in pazienti con patologia cardiovascolare è importante, considerando in particolare che un adeguato trattamento migliori il controllo della PA,^{9,10} la prognosi per pazienti con

insufficienza cardiaca congestizia^{11,12} e il tasso di mortalità complessivo a lungo termine.¹³

C'è un'interazione dinamica tra disturbi respiratori del sonno (SDB) e funzione cardiovascolare. Eventi apnoici danno luogo ad un'augmentata attività nervosa simpatica, ad un aumento della PA, ad un ridotto trasporto di O₂ al miocardio e ad una diminuzione della frazione di eiezione.¹⁴ Anche in pazienti sani, cambiamenti del tratto ST possono essere osservati in associazione con prolungate apnee.¹⁵ C'è una forte relazione tra SDB e disfunzione del ventricolo sinistro¹⁶ probabilmente perché le apnee ostruttive richiedono un lavoro maggiore al ventricolo sinistro.¹⁴ Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sono maggiormente a rischio per gravi aritmie ventricolari, anche se l'evidenza per aritmie che possono dare pericolo di vita con OSA è piuttosto modesta.¹⁷ D'altra parte, la disfunzione ventricolare sinistra è da sé associata con un respiro anormale. Il respiro di Cheyne-Stokes/Sleep Apnea Centrale (CSA) si verifica fino nel 40% dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.¹⁸ Questo aggiunge ulteriore complessità nell'interpretazione delle anomalie respiratorie che potrebbero essere osservate in pazienti con funzione cardio-vascolare instabile.

Contro questo background c'è bisogno di una maggiore consapevolezza di sleep apnea in pazienti che si presentano con patologia acuta cardio-vascolare. La possibilità di OSA come fattore di rischio curabile potrebbe non essere stata considerata in precedenza. Anche dove lo è stato considerato, possibilità per un'investigazione adeguata dell'OSA sono spesso estremamente limitate. La dimissione di un paziente dall'ospedale con eventi cardiovascolari acuti senza una diagnosi definitiva ritarderà un intervento appropriato e quindi la possibilità di confermare prontamente un'OSA potrebbe essere un vantaggio. Recentemente, è diventato disponibile un dispositivo affidabile di monitoraggio portatile per la diagnosi di SDB al di fuori di un centro di studi del sonno.¹⁹ Usando questo approccio, lo scopo del nostro studio è stato quello di identificare la frequenza di OSA e di altre SDB in pazienti ricoverati in un'unità coronarica (UTIC). Questo potrebbe fornire le basi per una migliore gestione del paziente, grazie all'identificazione e al trattamento di un importante fattore di rischio in un gruppo di pazienti ad alto rischio.

PAZIENTI E METODI

Tutti i pazienti ricoverati nell'UTIC dell'ospedale Dunedin tra l'1 aprile e il 31 maggio 2003 sono stati invitati a partecipare allo studio non appena le loro condizioni cliniche erano state stabilizzate. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: diagnosi di angina instabile, IMA e insufficienza ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia. I criteri di esclusione erano i seguenti: precedente diagnosi di OSA o altri SDB, o bisogno di

Ossigenoterapia supplementare al momento dello studio del sonno (in quanto ciò preclude le misure del flusso aereo tramite termistori). Tutti i pazienti hanno riempito il questionario di Epworth sulla scala del sonno.²⁰ Sono stati misurati altezza e peso.

Sono stati effettuati 2 studi notturni sul sonno. Il primo è stato realizzato nella UTIC o nell'adiacente reparto cardiologico usando un dispositivo diagnostico portatile (Embletta; Flaga Medical Devices; Reykjavik, Islanda). Il dispositivo si può utilizzare sia a casa che in ospedale ed è stato validato in uno studio rispetto alla PSG completa.¹⁹ In questo studio, l'indice apnea-ipopnea (AHI) per ora differiva per una media (\pm DS) di 3 ± 9 apnee per ora, dall'AHI/ora ottenuto a letto tramite un polisomnigrafo convenzionale, con una tendenza alla sottostima dell'AHI usando il dispositivo diagnostico portatile. I parametri misurati sono stati i seguenti: flusso nasale e orale tramite l'uso di 2 termistori appropriatamente disposti, i movimenti toraco-addominali tramite 2 bande piezoelettriche, l'ossimetria tramite una sonda applicata al dito indice; gli episodi di russamento rilevati tramite un sensore di vibrazione posizionato davanti al muscolo sternocleidomastoideo e registrazione continua della posizione del corpo. Qualora analgesici narcotici, sedativi o ipnotici siano stati usati nelle precedenti 12 ore, lo studio è stato rimandato fino a che non c'era stato bisogno dei suddetti farmaci per almeno 12 ore. Dopo 6 settimane dalla dimissione dall'ospedale è stato eseguito un secondo identico studio notturno o, se necessario, in un tempo più lungo fino a che le condizioni cliniche del paziente lo abbiano permesso. Questo per confermare la ripetibilità dei risultati ottenuti nello studio effettuato in ospedale.

I dati registrati dal dispositivo portatile venivano quantificati manualmente da 2 tecnici di laboratorio del sonno senza alcuna conoscenza delle caratteristiche del paziente. Con questi dati, l'indice AHI (eventi per ora) è stato calcolato con un programma elettronico (Somnologica; Flaga Medical Devices). Per apnea si è intesa la completa cessazione del flusso di aria, mentre per ipopnea si è intesa la riduzione dei movimenti toraco-addominali > 50%, entrambe di una durata > 10 secondi. Le apnee centrali od ostruttive sono state distinte dalla presenza o assenza di movimenti toracoaddominali durante l'episodio apnoico. L'AHI è stato calcolato come il numero degli eventi respiratori per ora di tempo a letto, con l'inizio della valutazione settato sul punto in cui la respirazione assumeva un quadro stabile e ritmico. La fine della valutazione è stata fissata sia al punto in cui il paziente si svegliava che al punto in cui il tracciato diventava disturbato, segno di sveglia del paziente. Un AHI ≥ 15 eventi per ora è stato considerato clinicamente significativo.²¹

Sono state anche rilevate le abitudini di sonno, la sonnolenza durante il giorno, l'attività del paziente, i sintomi di russamento, la salute generale e l'uso di farmaci tramite la somministrazione di questionari come l'ESS,²⁰ gli outcome funzionali del questionario del sonno,²² la forma breve del Medical Outcomes Study di 36-item²³ e lo Scottish Sleep Health Survey.²⁴ I questionari sono stati somministrati al momento dell'arruolamento nello studio e sono stati ripetuti a tutti i soggetti che sono stati sottoposti al secondo studio.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Otago, e ogni paziente ha fornito il proprio consenso informato scritto. Alla fine dello studio i risultati individuali sono stati comunicati ad ogni paziente e, quando appropriato, è stato proposto il trattamento.

Analisi statistica

Per ogni endpoint primario è stata ottenuta una statistica descrittiva ed è stata riportata come media di gruppi con DS o range. Sono stati usati quando appropriati il *t* test e il test χ^2 .

RISULTATI

Durante il periodo dello studio ci sono stati 101 ricoveri all'UTIC, dei quali 41 hanno soddisfatto i criteri diagnostici di inclusione nello studio. 12 pazienti si sono rifiutati di partecipare, 19 pazienti sono stati sottoposti al primo studio del sonno (studio 1), ma sono disponibili dati completi solo per 26 pazienti. I 3 pazienti rimanenti erano sia intolleranti alle procedure di monitoraggio² o hanno avvertito dolore toracico durante la notte.¹ La diagnosi UTIC di ricovero è stata IMA per 14 pazienti (complicato da insufficienza ventricolare sinistra in 2 pazienti), angina instabile in 11 pazienti e insufficienza ventricolare sinistra isolata in solo 1 paziente. Il secondo studio del sonno (studio 2) è stato realizzato su 18 pazienti (69%) dopo un intervallo medio di 74 ± 5 giorni (range 38-106 giorni). Degli 8 pazienti che si sono ritirati dallo studio tra la prima e la seconda fase, 2 pazienti sono deceduti, 2 non erano in appropriate condizioni cliniche e 3 si sono rifiutati di partecipare. Un soggetto non è stato rintracciato.

La Tabella 1 mostra i dati demografici della popolazione dello studio in entrata. 15 dei 26 pazienti (58%) avevano 1 storia di ipertensione. SDB (cioè AHI ≥ 15) sono stati identificati in 13 pazienti su 26 (50%) nello studio 1. Questi dati erano perfino più evidenti, usando criteri meno rigorosi per definire l'SDB (Tabella 2). Una diagnosi di OSA è stata fatta in 12 pazienti (46%), mentre 1 paziente era affetto da CSA. Dopo lo studio 2, la diagnosi di SDB è stata confermata in solo 5 su 18 pazienti (28%). Tutti i 5 pazienti erano affetti da OSA. A 6 su 18 pazienti (33%) in cui è stata diagnosticata una SDB durante lo studio 1 non è stata confermata la diagnosi nello studio 2. Tra quei 6 pazienti che avevano avuto un

risultato falso positivo nello studio 1, la percentuale media di tempo passato in posizione supina cadeva significativamente tra lo studio 1 e lo studio 2 ($p = 0,019$). Comunque soltanto 3 su questi 6 pazienti soddisfacevano i criteri per una diagnosi di OSA posizionale durante lo studio 1.²⁵ In Tabella 2 sono contenuti dati dettagliati sul sonno per i 18 pazienti che hanno completato entrambi gli studi. In questi 18 pazienti, la percentuale media di tempo speso in posizione supina cade da $33,1 \pm 25\%$ a $19,2 \pm 17,9$ ($p = ns$).

Tutti i pazienti con diagnosi di SDB confermata nello studio 2 hanno avuto un follow-up clinico. Due pazienti sono stati trattati con CPAP ed è stato raccomandato loro di riutilizzare la CPAP in futuro qualora le condizioni cardiache si fossero deteriorate o se l'ipertensione fosse diventata difficile da stabilizzare, oppure se si fosse sviluppata sonnolenza diurna.

L'analisi dei risultati di punteggi ESS non ha rivelato nessuna relazione consistente tra il punteggio ESS e l'AHI. Solo 4 su 26 pazienti (16%) con diagnosi di SDB durante lo studio 1 avevano un punteggio ESS ≥ 10 . I risultati degli altri questionari non hanno rilevato nulla di anomalo, ad esclusione dei punteggi del Medical Outcomes Study 36-item short form mental health nello studio 2, che era simile ai risultati ottenuti in fase acuta.²³

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio osservazionale confermano che le SDB sono comuni in un gruppo altamente selezionato di pazienti a rischio ricoverati in UTIC. Usando criteri diagnostici molto conservativi, 12 pazienti (46%) erano affetti da OSA e 1 aveva CSA al momento della loro presentazione acuta. Comunque i risultati dell'indagine dimostravano che in un numero significativo di pazienti i risultati erano transitori e potrebbero essere non ripetibili. Una diagnosi finale di SDB è stata confermata in 5 su 25 pazienti (19% del gruppo di studio originale). Usando criteri meno restrittivi (AHI ≥ 5) le percentuali erano significativamente maggiori: 19 di questi 26 pazienti (73%) nello studio 1 avevano ricevuto diagnosi di SDB e 15 su 18 pazienti (83%) erano risultati essere affetti da diagnosi di SDB nello studio 2. Considerata l'alta prevalenza di SDB usando valori soglia più permissivi, sarebbe meglio fare diagnosi e trattamento di SDB in base ai risultati ottenuti seguendo i criteri più restrittivi.

I nostri risultati hanno importanti implicazioni pratiche. L'identificazione e il trattamento di fattori di rischio che sono noti influenzare gli outcome a lungo termine nei pazienti con malattie cardiovasco-

Tabella 1—Dati demografici dei pazienti*

Variabili	Valori
N.	26
Età, anni	$65,9 \pm 10,8$ (46-85)
Sesso	
Maschi	23
Femmine	3
Etnia	
Europea	24
Cinese	2
Abitudini tabagiche	
Non fumatori	17 (66)
Fumatori	5 (19)
Ex-fumatori	4 (15)
Indice di massa corporea, Kg/m ²	$26,9 \pm 2,8$ (22,1-32,9)
Storia di ipertensione	15 (58)
Punteggio ESS	$6,0 \pm 4,7$ (0-17)

*Valori espressi come media \pm DS (range) o N. (%).

Tabella 2—Dati ottenuti dagli studi del sonno subito dopo lo studio 1 e lo studio 2

Variabili	Studio 1†	Studio 1/Studio 2‡	Valore di p§
Tempo totale di analisi, ore	8,6 ± 1,7 (3,5-10,9)	8,9 ± 1,0 (6,2-10,9)/8,4 ± 1,9 (2,6-10,7)	NS
AHI			
≥ 5	19 (73)	14 (78)/15 (83)	NS
≥ 15	13 (50)	10 (56)/5 (28)	NS
AHI ≥ 15 e ESS ≥ 10	4 (16)	2 (11)/5 (28)	NS
AHI ≥ 15 e soddisfacimento dei criteri per CSA	1 (4)	1 (6)/0 (0)	NS
Eventi respiratori, eventi/ora			
AHI totale	18,8 ± 18,1 (1,7-73,1)	22,4 ± 20,3 (4,3-81,5)/13,3 ± 12,8 (0,5-54,0)	NS
Ostruttivo	3,7 ± 5,0 (0-16,6)	4,9 ± 5,4 (0,1-16,6)/2,4 ± 5,2 (0-22,3)	0,052
Centrale	4,9 ± 12,9 (0-54,8)	6,5 ± 15,3 (0-58,4)/1,3 ± 2,9 (0-11,1)	NS
Ipopnea	10,0 ± 6,9 (0,8-23,1)	10,9 ± 6,3 (2,8-23,1)/9,5 ± 9,4 (0,5-33,6)	NS
Cadute di saturazione d'ossigeno arterioso ≥ 3%	15,2 ± 3,6 (0,2-77,6)	17,6 ± 5,0 (0,2-77,6)/14,6 ± 3,4 (0,5-63,9)	NS
Dati posizionali			
Tempo disteso supino, %	43,7 ± 1,7 27,2 (4,3-99,9)	37,7 ± 22,4 (4,3-81,5)/38,8 ± 28,9 (0,2-100)	NS
AHI, eventi/ora			
Supino	28,1 ± 23,7 (2,4-86,4)	33,1 ± 25,0 (2,5-86,4)/19,2 ± 17,9 (0-57,0)	0,019
Non supino	11,6 ± 12,8 (0-56,5)	14,8 ± 13,9 (0-56,5)/10,4 ± 12,8 (0-51,0)	NS

*Valori espressi come media ± DS (range) o N. (%), se non indicato diversamente. NS = non significativo.

†Hanno eseguito lo studio un totale di 26 pazienti.

‡Hanno eseguito i due studi un totale di 18 pazienti.

§Per confronto di 18 pazienti che sono stati sottoposti ai due studi.

lari sono importanti aspetti di prevenzione secondaria. Tutto ciò deve essere fatto il più precocemente possibile quando i pazienti sono in contatto con personale clinico, la cui coscienza di questi rischi è alta e soprattutto quando lavorano in strutture capaci di una pronta investigazione. Comunque, in base alle nostre osservazioni, la diagnostica precoce dell'SDB in pazienti che presentano malattie cardiovascolari acute dovrebbe essere fatta con cautela. I nostri risultati indicano che osservazioni causali fatte in reparti acuti dallo staff clinico non sono necessariamente indici di patologia in atto, e l'esecuzione di uno studio sul sonno immediatamente dopo il ricovero in UTIC può essere di nessuna utilità, conside-

rando gli alti tassi di falsi positivi (6 su 18 diagnosi: 33%).

Esistono numerose cause per l'alto tasso di falsi positivi (es. pazienti con una reale diagnosi falsa positiva o pazienti che hanno SDB transitoria per qualsiasi altro motivo). Prima di tutto le malattie cardiovascolari acute potrebbero risultare da sole responsabili dell'alterazione del respiro durante il sonno o di una tendenza ad apnee centrali. Globalmente, i nostri risultati non indicavano un significativo cambiamento della frequenza delle apnee centrali (18 apnee), se non nel gruppo di pazienti che erano destinati ad avere una diagnosi falsa positiva, la frequenza degli eventi di apnee centrali cadeva da

Tabella 3—Dati ottenuti dagli studi del sonno di 6 pazienti con risultati falsi positivi, che hanno completato i 2 studi e che soddisfacevano i criteri per una diagnosi di SDB nello studio 1 ma non nello studio 2*

Variabili	Studio 1	Studio 2	Valore di p
Eventi respiratori			
AHI totale	37,5 ± 20,7 (18,2-73,1)	6,0 ± 4,1 (0,5-11,8)	0,017
Ostruttivo	7,4 ± 5,7 (0,7-16,6)	0,6 ± 0,6 (0-1,3)	0,030
Centrale	12,5 ± 21,0 (0-54,8)	1,2 ± 2,3 (0-5,9)	NS
Ipopnea	16,7 ± 6,8 (3,3-23,1)	4,2 ± 2,9 (0,5-9,0)	0,010
Dati posizionali			
Tempo disteso supino, %	49,8 ± 24,9 (7,3-81,5)	15,4 ± 11,4 (0,2-33,4)	0,019
AHI			
Supino	47,3 ± 23,4 (27,1-86,4)	13,7 ± 20,1 (0-52,0)	0,037
Non supino	20,6 ± 9,2 (5,9-32,4)	4,2 ± 3,7 (0,5-10,4)	0,021

*Valori espressi come media ± DS (range), se non indicato diversamente. Si veda la Tabella 2 per abbreviazioni non usate nel testo.

12,5 ± 21,0 a 1,2 ± 2,3 eventi per ora (p = ns). Una spiegazione alternativa può essere fornita dal fatto che i pazienti sono più frequentemente in posizione supina in ambiente UTIC rispetto all'ambiente domestico, e questo è dovuto alla necessità di dover collegare al paziente la strumentazione aggiuntiva come elettrodi ed ECG. In questi soggetti con diagnosi positiva durante lo studio 1, il tempo in posizione supina nello studio in UTIC era significativamente maggiore rispetto allo studio 2 svolto in ambiente domiciliare (Tabella 3). Certi farmaci (es. analgesici, narcotici ed ansiolitici ipnoinducenti) possono influenzare il respiro durante il sonno e sono comunemente utilizzati in UTIC. Per quanto possibile, in ogni prova che è stata fatta nel nostro studio è stato compiuto il massimo sforzo per controllare questo possibile fattore confondente ma rimane comunque la possibilità che l'eventuale SDB possa essere farmaco-dipendente. Infine, gli effetti della deprivazione del sonno e/o la frammentazione di esso durante la prima notte di permanenza nell'UTIC potrebbero in alcuni pazienti dare luogo a rebound della fase REM e ad un potenziale incremento della registrazione di eventi respiratori nel successivo studio notturno. Tutto ciò non potrebbe essere completamente accertato nei nostri studi eseguiti con un sistema di monitoraggio limitato.

La frequenza di SDB nella nostra popolazione (AHI ≥ 15 in stadio acuto, 13 su 26 pazienti [50%]; AHI ≥ 15 al follow-up, 5 su 18 pazienti [28%]) è simile a quella riportata da altri autori tra la popolazione ad alto rischio.^{17,26-28} In uno studio di Moor e coll.¹⁷ il 37% dei pazienti con angina pectoris severa aveva un AHI di 25 eventi per ora. In precedenza, Sato e coll.²⁷ trovarono che il 100% di 49 pazienti con IMA avevano apnee e Hung e coll.²⁶ riportarono che il 36% di pazienti maschi seguiti per un tempo da 1 ad 8 settimane dopo un IMA avevano OSA. In questi studi precedenti l'esatta cronologia delle indagini in relazione ad eventi cardiaci e/o a coronarografia era o non evidenziata,²⁶ o variabile,²⁸ o si verificava entro 6 giorni di ospedalizzazione.²⁷ In tal modo, la validità di questi risultati non è nota e, per ragioni che sono simili a quelle del nostro studio, potrebbero essere stati riportati sia SDB transitorie che falsi positivi. L'alta prevalenza di SDB in ognuno di questi studi che include pazienti con malattie cardiovascolari, compreso il nostro, è più alta rispetto alla popolazione "normale".²⁹ Comunque, ciò può accadere anche in funzione dell'età. Solo 9 dei nostri pazienti avevano meno di 65 anni, ed è noto che in persone con età maggiore di 65 anni la frequenza di SDB varia dal 24 al 42%.^{30,31}

In conclusione, gli SDB si verificano comunemente in pazienti ricoverati con una patologia cardiovascolare acuta, e la diagnosi di SDB in pazienti

in questo gruppo ad alto rischio è un'importante strategia di prevenzione secondaria. Comunque, i nostri dati indicano che, quando studiati durante la fase acuta della patologia cardiovascolare, possono essere rilevati SDB transitori. Per questo studi del sonno per individuare SDB come potenziale fattore di rischio per la morbilità cardiovascolare dovrebbero essere realizzati quando il paziente è clinicamente stabile.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290:1906-1914
- 2 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836
- 3 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384
- 4 Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000; 23:S122-S126
- 5 Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25
- 6 Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003; 124: 936-941
- 7 Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:81-86
- 8 Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1910-1913
- 9 Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21:241-247
- 10 Hla KM, Skatrud JB, Finn L, et al. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122:1125-1132
- 11 Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102:61-66
- 12 Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348:1233-1241
- 13 He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14
- 14 Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2147-2165
- 15 Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, et al. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71:1341-1345
- 16 Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121:422-429

- 17 Moee T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Cardiac rhythm in patients with sleep-disordered breathing and coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34:272-276
- 18 Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1101-1106
- 19 Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, et al. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 21:253-259
- 20 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545
- 21 Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, et al. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1998; 53:341-345
- 22 Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997; 20:835-843
- 23 Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-483
- 24 Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:461-467
- 25 Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7:110-114
- 26 Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264
- 27 Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, et al. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19:938-941
- 28 Moee T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117:1597-1602
- 29 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235
- 30 Ancoli-Israel S, Kripke DF. Prevalent sleep problems in the aged. *Biofeedback Self Regul* 1991; 16:349-359
- 31 Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992; 15:S1-S4

ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

4-6 maggio 2006
Napoli
Città della Scienza



Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: gp.congress@tin.it

Ruolo della disfunzione primaria dell'organo trapiantato nella prognosi dopo trapianto polmonare*

Jason D. Christie, MD, MS, FCCP; Jeffrey S. Sager, MD;
Stephen E. Kimmel, MD, MS; Vivek N. Ahya, MD; Christina Gaughan, MS;
Nancy P. Blumenthal, MSN, CRNP; Robert M. Kotloff, MD, FCCP

Obiettivi dello studio: La disfunzione primaria dell'organo trapiantato è una grave sindrome acuta di danno polmonare che avviene dopo il trapianto di polmone. Abbiamo confrontato il decorso clinico dei pazienti che hanno sviluppato la PGF con quelli che non l'hanno avuta.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di coorte includendo 255 trapianti consecutivi di polmone. La PGF è stata definita come: (1) presenza di infiltrati alveolari diffusi sviluppatasi entro 72 ore dal trapianto, (2) un rapporto tra pressione arteriosa parziale di ossigeno e frazione inspirata di ossigeno (PaO_2/FiO_2) < 200 oltre le 48 ore dall'intervento e (3) nessuna altra causa secondaria di disfunzione dell'organo trapiantato. La PGF è stata valutata in rapporto alla mortalità a 30 giorni e alla mortalità ospedaliera da qualunque causa, alla sopravvivenza globale, alla degenza ospedaliera, alla durata della ventilazione meccanica ed al miglior risultato ottenuto nei primi 12 mesi dopo il trapianto al test dei sei minuti di cammino.

Sede: Centro ospedaliero universitario.

Risultati: L'incidenza globale della PGF è stata dell'11,8% (intervallo di confidenza [IC] del 95%, dal 7,9 al 15,9%). La mortalità complessiva a 30 giorni è stata del 63,3% nei pazienti con PGF e dell'8,8% nei pazienti senza PGF (rischio relativo [RR], 7,15; IC del 95%, dal 4,34 all'11,80%; $p < 0,001$). La degenza mediana dei pazienti sopravvissuti a 30 giorni è stata di 47 giorni nei pazienti con PGF e di 15 giorni nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$), e la durata media della ventilazione meccanica è stata di 15 giorni nei pazienti con PGF e di un giorno nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$). A 12 mesi, il 28,5% dei pazienti sopravvissuti con PGF ed il 71,4% dei pazienti sopravvissuti a 12 mesi senza PGF ha effettuato un test dei sei minuti di cammino normale in rapporto all'età ($p = 0,014$). La miglior distanza mediana percorsa nei primi 12 mesi è stata di 1196 piedi nei pazienti con PGF e di 1546 piedi in quelli senza PGF ($p = 0,009$).

Conclusioni: La PGF ha un impatto significativo sulla mortalità, sulla degenza ospedaliera e sulla durata della ventilazione meccanica dopo trapianto polmonare. I pazienti sopravvissuti dopo PGF hanno un recupero più lento con un deficit della funzionalità fisica fino a 1 anno dopo il trapianto.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:30-34)

Parole chiave: danno polmonare acuto; trapianto polmonare; prognosi; danno da riperfusione

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HLOS = degenza ospedaliera; OR = odds ratio; PaO_2/FiO_2 = pressione arteriosa parziale di ossigeno/frazione di ossigeno inspirato; PGF = disfunzione primaria dell'organo trapiantato; RR = rischio relativo; 6MWDT = test dei sei minuti di cammino

La disfunzione primaria dell'organo trapiantato (PGF) costituisce una grave forma di danno polmonare da ischemia-riperfusione del polmone tra-

piantato, che avviene nel periodo immediatamente successivo al trapianto.^{1,2} L'aspetto radiologico ed istologico è simile a quello dell'ARDS.^{1,3,4} L'incidenza riportata del PGF varia dal 12 al 25%, e costituisce la prima causa di mortalità precoce dopo tra-

*Dalle Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Christie, Sager, Ahya e Kotloff, Sig.ra Gaughan e Sig.ra Blumenthal) e Cardiovascular Medicine (Dott. Kimmel), Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA.

La ricerca è stata finanziata dalla borsa di studio K23 HL04243 del National Heart, Lung, and Blood Institute e dal Craig and Elaine Dobbin Pulmonary Research Fund.

Presentato in parte al Congresso Internazionale dell'American Thoracic Society nel maggio 2001 a San Francisco, CA, USA.

Manoscritto ricevuto il 5 febbraio 2004; revisione accettata l'11 agosto 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jason D. Christie, MD, MS, FCCP, Assistant Professor of Medicine and Epidemiology, Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, 423 Guardian Dr, 719 Blockley Hall, Philadelphia, PA, 19104; e-mail: jchristi@cecb.med.upenn.edu

(CHEST 2005; 127:161-165)

pianto.^{1,2,5-7} Tuttavia, alcuni studi⁸ hanno suggerito che anche un danno grave da ischemia-riperfusion non influenza negativamente la mortalità.

Al di fuori della popolazione di pazienti sottoposti a trapianto polmonare, i sopravvissuti dopo un danno polmonare acuto di grado severo hanno un quadro funzionale e una qualità della vita compromessi per un periodo ben più lungo di quello dell'ospedalizzazione.⁹⁻¹¹ Tuttavia, i risultati funzionali a lungo termine dei pazienti sopravvissuti dopo PGF non sono stati studiati in maniera sistematica. Lo scopo di questo studio era quello di valutare la correlazione tra PGF e la prognosi a breve e lungo termine dopo trapianto polmonare.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Uno studio retrospettivo di coorte è stato condotto includendo tutti i 255 trapianti polmonari consecutivi eseguiti presso il nostro centro tra l'ottobre 1991 ed il luglio 2000. Un trapianto cuore-polmoni e due trapianti di fegato-polmone sono stati esclusi in quanto si è pensato che non sarebbero stati rappresentativi della popolazione nel suo complesso dal punto di vista prognostico. Il periodo di follow-up per l'analisi della sopravvivenza e dell'evoluzione clinica è stata estesa al luglio 2002. Abbiamo scelto questo intervallo di tempo per avere un periodo di follow-up di 2 anni in tutti i pazienti. Inoltre, un numero di 250 pazienti avrebbe fornito una potenza dell'80% ad un livello di α di 0,05 per evidenziare una differenza assoluta del 5% nella mortalità a 30 giorni con una di mortalità stimata nel gruppo dei pazienti senza PGF pari all'8%.

Protocollo di trapianto standard

La selezione dei donatori, il prelievo dell'organo del donatore, la valutazione immunologica, la tecnica chirurgica, il trattamento postoperatorio e la terapia immunosoppressiva sono stati effettuati secondo il nostro protocollo standard di trapianto, precedentemente pubblicato.^{1,7} In particolare, abbiamo utilizzato un trattamento di induzione antilinfocitaria in tutti i pazienti tranne che in 40 (consecutivamente dal numero 60 al numero 100) durante il periodo dello studio. La terapia immunosoppressiva è stata effettuata con ciclosporina, azatioprina e prednisone, ed è stata la stessa in tutti i pazienti nel periodo dello studio.

Definizione di PGF

La definizione di PGF costituisce un adattamento della definizione di ARDS della American European Consensus Conference.¹² Anche se esiste una gamma di danni da riperfusion dopo il trapianto di polmone,^{4,8,13} abbiamo identificato come criteri per la PGF quelli che caratterizzano i pazienti con il quadro più grave di disfunzione dell'organo trapiantato, molto simile all'ARDS. Per essere inclusi nella definizione di PGF i pazienti dovevano avere: (1) la presenza entro 72 ore dal trapianto di infiltrati alveolari diffusi che interessavano l'organo trapiantato e che, in caso di trapianto singolo, risparmiavano il polmone nativo; (2) un rapporto tra pressione arteriosa parziale di ossigeno/frazione inspirata di ossigeno ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) < 200 che persisteva oltre le 48 ore dopo l'intervento; (3) nessuna altra causa secondaria di disfunzione dell'organo trapiantato, includendo l'edema polmonare cardiogeno (definito come una pressione polmonare di incuneamento > 18 cm o la risoluzione degli addensamenti polmonari con una diuresi efficace), una evidenza istologica di rigetto,

polmonite (come dimostrato dalla presenza di febbre, leucocitosi e secrezioni purulente con esame colturale positivo alla broncoscopia durante i primi 3 giorni postoperatori) e un'ostruzione del flusso venoso polmonare da coaguli o ingiungimento,⁸ come dimostrato dall'ecocardiogramma transesofageo o dall'ispezione diretta al reintervento o all'autopsia; e (4) in caso di morte prima della terza giornata postoperatoria, il paziente doveva soddisfare tutti i criteri al momento del decesso e doveva avere un danno alveolare diffuso come processo predominante all'esame istologico del polmone (effettuato in tutti i pazienti deceduti entro le 72 ore).

Definizione di outcome

Gli outcome dello studio sono stati definiti come la mortalità a 30 giorni dal trapianto da qualunque causa, la mortalità da qualunque causa durante il ricovero, la sopravvivenza complessiva, la degenza ospedaliera, la durata della ventilazione meccanica, il numero di giorni senza necessità di ventilazione nei primi 30 giorni postoperatori,¹⁴ ed il test del cammino di sei minuti nei 12 mesi dopo il trapianto. A causa di potenziali bias dovuti al decesso nei primi giorni dopo l'intervento, la durata dell'ospedalizzazione e la durata della ventilazione meccanica sono state valutate solo nei pazienti sopravvissuti a 30 giorni. Per essere considerati estubati i pazienti dovevano essere svezziati dal ventilatore da 48 ore. La reintubazione dopo questo periodo di 48 ore non veniva considerata come parte della ventilazione meccanica dovuta alla PGF, vista la possibilità che altre cause contribuissero all'insufficienza respiratoria. Per valutare in maniera più approfondita il rapporto tra la PGF e la durata dell'intubazione tenendo in considerazione l'influenza dei decessi precoci e delle reintubazioni, abbiamo calcolato in tutti i pazienti il numero di giorni liberi dal ventilatore nei primi 30 giorni.¹⁴

Il test dei sei minuti di cammino è stato considerato come di routine.¹⁵ Abbiamo confrontato la massima distanza ottenuta nei primi 12 mesi dal trapianto come misura del picco di funzione ottenuta in questo periodo. Una distanza normale al test del cammino di sei minuti veniva definita come la minima distanza adeguata in rapporto all'età utilizzando i criteri standard di normalità per la popolazione.¹⁵ Ai pazienti vivi ma non in grado di eseguire la prova a causa di limitazioni fisiche veniva dato un punteggio di zero. I soggetti deceduti sono stati esclusi dall'analisi.

Raccolta e gestione dei dati

Tutti i dati precedenti al luglio 2000 sono stati ottenuti dalla revisione di cartelle cliniche preesistenti. Da quella data, il follow-up per la sopravvivenza ed il test del cammino di sei minuti sono stati registrati in maniera prospettica come parte di uno studio prospettico di coorte. L'estrazione dei dati è stata effettuata separatamente e da persone all'oscuro della PGF.

I dati sulla sopravvivenza erano completi in tutti i pazienti. Nessun paziente è stato perso al follow-up nel periodo dello studio di coorte. Il test dei sei minuti di cammino è stato completato in tutti i pazienti sopravvissuti con PGF. Tuttavia, i dati del test del cammino di sei minuti non sono completi nel gruppo dei pazienti senza PGF. I dati mancanti erano dovuti principalmente al decesso entro un anno dal trapianto polmonare o all'impossibilità di eseguire il test per deficit fisico. Dei 214 pazienti vivi a 30 giorni dal trapianto, 194 avevano eseguito un test del cammino di sei minuti entro il primo anno. Dei 20 pazienti restanti, 16 sono deceduti prima di completare il test, 2 erano vivi ma impossibilitati ad eseguirlo perché eccessivamente debilitati fisicamente ed 1 eseguiva un regime di esercizio a casa equivalente a quello di un test del cammino di sei minuti normale. Solo un paziente è stato perso al follow-up nel periodo di osservazione.

Analisi statistica

Sono stati calcolati i rischi relativi (RR) con intervalli di confidenza (IC) del 95% così come l'incidenza di outcome (come la

mortalità a 30 giorni) nei pazienti con PGF suddivisi in base all'incidenza di outcome dai pazienti senza PGF. In considerazione della previsione di una distribuzione non normale dei dati sulla durata della degenza, durata di ventilazione meccanica e distanza al test dei sei minuti di cammino, queste variabili continue sono state comparate utilizzando test non parametrici, con il test per la somma dei ranghi. Per valutare l'influenza potenziale di variabili sul rapporto tra PGF e mortalità, abbiamo utilizzato la regressione logistica multivariata. In considerazione del numero limitato di pazienti con PGF (30 pazienti), abbiamo valutato una variabile per volta nell'ambito di questo modello. Le variabili che potevano potenzialmente influenzare il risultato erano: età del donatore, razza, sesso, tipo di trapianto e tempo di ischemia. Inoltre, abbiamo adeguato l'analisi considerando gli effetti potenziali della variazione della terapia nel tempo includendo nel modello l'anno del trapianto. Il calcolo delle sopravvivenze complessive dei soggetti con PGF e di quelli senza PGF è stato effettuato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier ed il log-rank test.¹⁶ Tutte le valutazioni statistiche sono state effettuate utilizzando un programma statistico (STATA; versione 8,0; STATA corp.; College Station; TX). Questo protocollo di ricerca è stato approvato dall'Institutional Review Board of the Office of Regulatory Affairs dell'Università della Pennsylvania.

RISULTATI

Trenta dei 252 pazienti avevano i criteri per la PGF (incidenza, 0,118; IC del 95%, da 0,079 a 0,159). La mortalità a 30 giorni da qualunque causa è stata del 63,3% nei pazienti con PGF e dell'8,8% nei pazienti senza PGF (RR, 7,15; IC 95%, da 4,34 a 11,80; $p < 0,001$). In maniera analoga, era presente una differenza nella mortalità ospedaliera tra i due gruppi, con il 73,3% dei pazienti con PGF deceduti durante l'ospedalizzazione, in confronto con il 14,2% dei pazienti senza PGF (RR, 5,18; IC del 95%, da 3,51 a 7,63; $p < 0,001$). I pazienti con PGF hanno contribuito per il 48,7% al numero totale di decessi a 30 giorni e per il 40,7% di tutti i decessi avvenuti nella coorte. La mortalità da qualunque causa ad un anno è stata del 70,0% nei pazienti con PGF e del 24,7% nei pazienti senza PGF (RR, 2,83; IC del 95%, da 2,04 a 3,91; $p < 0,001$), indicando che la maggior parte dei decessi nei pazienti con PGF è avvenuta nei primi 30 giorni. Tra i pazienti con PGF, la mortalità da qualunque causa ad un anno (70,0%) è stata più bassa della mortalità ospedaliera (73,3%), dato che un paziente è rimasto ricoverato in ospedale per oltre un anno prima di morire. I risultati di queste valutazioni sulla mortalità sono riassunte nella Figura 1. Nell'analisi multivariata, nessuna delle variabili ha modificato gli odd ratio quando inserita singolarmente in una equazione di regressione logistica contenente la PGF e una qualunque delle tre misure di mortalità. La sopravvivenza complessiva è stata significativamente più bassa nei pazienti con PGF (Hazard Ratio; 3,97; IC del 95%, da 2,54 a 6,21; $p < 0,001$). Le curve di Kaplan-Meier relative a questo confronto sono illustrate nella Figura 2 ($p < 0,001$ [test della somma dei ranghi]).

La degenza ospedaliera mediana nei pazienti sopravvissuti a 30 giorni è stata di 47 giorni tra i

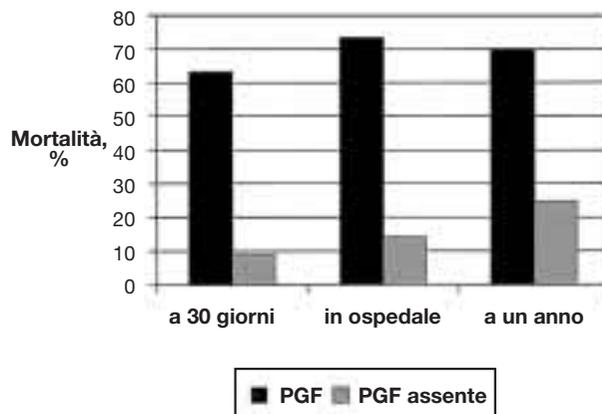


FIGURA 1. Mortalità a 30 giorni, al momento della dimissione e a un anno dopo il trapianto in pazienti con PGF e senza PGF. Per ogni confronto, il numero dei pazienti con PGF era di 30 e quello dei pazienti senza PGF di 222 $p < 0,001$ per ogni confronto tra i pazienti con PGF e quelli senza PGF.

pazienti con PGF e di 15 giorni tra i pazienti senza PGF ($p < 0,001$). La durata mediana della ventilazione meccanica tra i pazienti sopravvissuti a 30 giorni è stata di 15 giorni nei pazienti con PGF e di un giorno nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$). Il numero mediano di giorni liberi dal ventilatore nei primi 30 giorni dopo il trapianto è stato di 0 nei pazienti con PGF e di 29 giorni nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$), il che indica che la maggior parte dei pazienti con PGF sono deceduti o hanno continuato a richiedere una ventilazione meccanica per tutti i primi 30 giorni (cioè 0 giorni liberi da ventilatore), e che la maggior parte dei pazienti senza PGF è stata ventilata fino ad un giorno, ed è sopravvissuta per lo meno 30 giorni. Un totale di 28,5% sopravvissuti nel gruppo con PGF ha raggiunto entro 12 mesi una distanza al test dei sei minuti di cammino normale in rapporto all'età in confronto al 71,4% dei pazienti senza PGF (RR per peggior risultato nel gruppo PGF, 2,52; IC del 95%, da 1,50 a 4,24; $p = 0,014$). Come illustrato nella Figura 3, la miglior distanza mediana al test dei sei minuti di cammino ottenuta nei primi 12 mesi è stata di 1196 piedi (8 pazienti; intervallo, da 600 a 1233 piedi) nei pazienti con PGF e di 1546 piedi (185 pazienti; intervallo, da 100 a 2645 piedi) nei pazienti senza PGF ($p = 0,009$ [test della somma dei ranghi]).

DISCUSSIONE

In questo studio, abbiamo illustrato l'impatto significativo che ha il PGF sul decorso clinico dopo trapianto polmonare. Il nostro studio dimostra che il PGF è associato ad un rischio elevato di mortalità, dato che i pazienti con PGF hanno un rischio di mortalità superiore di oltre cinque volte durante il periodo del ricovero. Inoltre, l'influenza sulla morta-

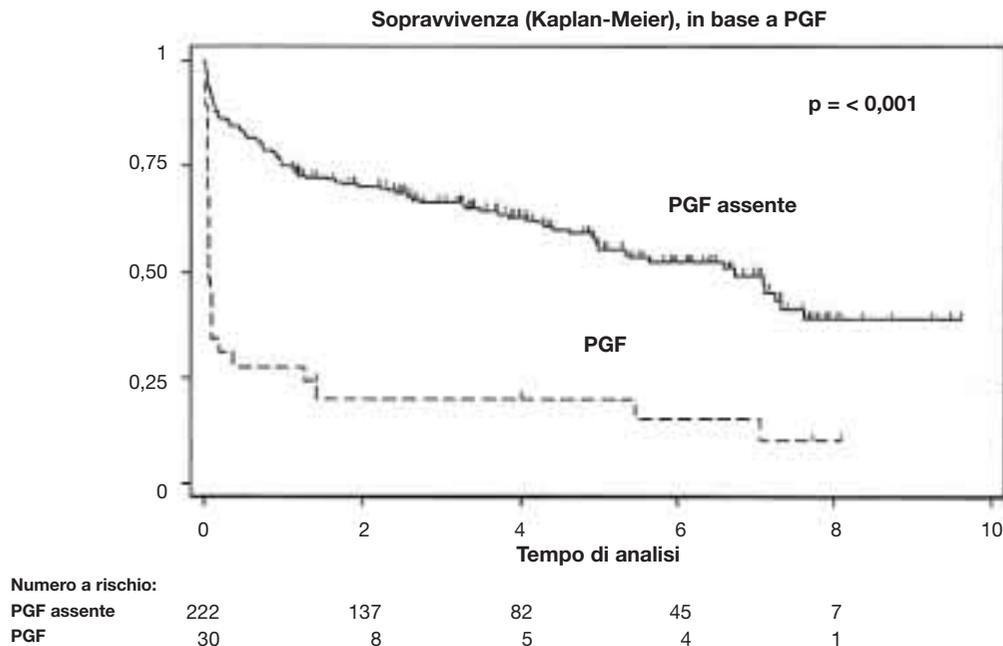


FIGURA 2. Sopravvivenza (Kaplan-Meier) in base alla presenza di PGF, con tempo di analisi espresso in anni. Il valore di p è stato ottenuto dal log-rank test tra i soggetti con PGF e quelli senza PGF. Il numero di soggetti a rischio per intervallo viene riportato lungo l'asse orizzontale. I segni sulle curve indicano gli eventi censurizzati.

lità è marcata, dato che il PGF è la principale causa di mortalità precoce dopo trapianto polmonare, e contribuisce per circa la metà dei decessi a 30 giorni. È inoltre evidente un recupero funzionale ritardato, come dimostrato dal test dei sei minuti di cammino eseguito fino ad un anno dopo la dimissione.

Nei pazienti con PGF, la maggior parte dei decessi avviene durante il ricovero, e circa tre su quattro pazienti con PGF non sopravvivono fino alla dimissione. Inoltre, il riscontro nei pazienti sopravvissuti di un deficit funzionale protratto ben oltre la dimissione sottolinea l'importanza del PGF sulla prognosi complessiva dopo trapianto. La marcata differenza sulla distanza al test dei sei minuti di cammino evidenzia il recupero lento che avviene nei pazienti con

PGF, in maniera simile a quanto riscontrato dopo malattie critiche protratte nel tempo e/o ARDS.^{9,10} I fattori che causano questa limitazione funzionale a lungo termine sono verosimilmente gli stessi che contribuiscono al deficit nei pazienti sopravvissuti dopo ARDS e altre malattie critiche, come: ipotrofia muscolare, denutrizione, decondizionamento e ospedalizzazione prolungata. Nel nostro studio di coorte, non abbiamo avuto un numero sufficiente di sopravvissuti dopo la dimissione che consentisse di valutare l'impatto del PGF sul rigetto cronico. Tuttavia, nessuno degli otto pazienti sopravvissuti dopo la dimissione ha sviluppato una sindrome da bronchiolite obliterante clinicamente rilevabile durante il follow-up.

La definizione di PGF utilizzata influenza le differenze osservate tra i diversi studi pubblicati sulla mortalità e sugli altri parametri.¹⁷ King e coll.² hanno utilizzato una definizione di PGF simile alla nostra, e hanno riscontrato un'incidenza di PGF paragonabile (22%), con differenze simili nella mortalità ospedaliera e nella durata della ventilazione meccanica. Il nostro studio fornisce ulteriori dati illustrando il rapporto tra PGF e la compromissione funzionale a lungo termine. Utilizzando in maniera più liberale la soglia del rapporto tra PaO_2/FiO_2 per definire la PGF (e cioè < 300), Thabut e coll.⁸ hanno riportato un'incidenza inferiore al 50%. Di conseguenza, nel loro studio le differenze in termini di mortalità e ventilazione meccanica non erano così marcate. Al contrario, utilizzando dati provenienti da diversi centri, il più recente Registro della Inter-

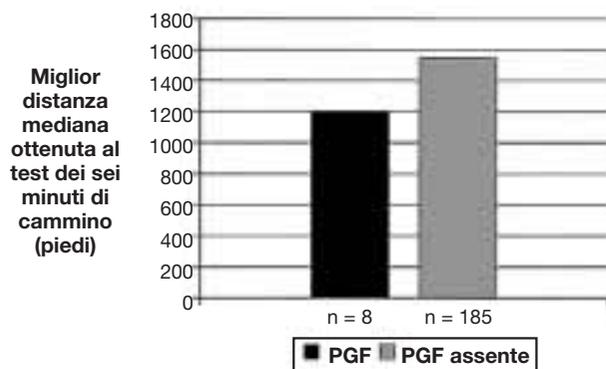


FIGURA 3. Confronto tra la miglior distanza mediana ottenuta al test dei sei minuti di cammino durante i primi 12 mesi. Il valore di p per il confronto era di 0,009 (test della somma dei ranghi).

national Society of Heart and Lung Transplantation¹⁸ descrive la PGF come un fattore importante nell'aumentare la mortalità nei primi 30 giorni dopo il trapianto, responsabile per oltre il 30% dei decessi in questo periodo. Tuttavia, la definizione di PGF nel registro non è standardizzata. Recentemente, Chatilla e coll.¹³ hanno suggerito che la principale causa di mortalità precoce sia il danno polmonare da ischemia-riperfusion. Al contrario, nel nostro studio, altre cause di insufficienza respiratoria postoperatoria (come danno da ischemia-riperfusion di entità meno grave, polmonite e insufficienza cardiaca) sono state raggruppate per il confronto con la PGF. Anche con queste cause incluse nel gruppo di confronto, l'impatto della PGF sulla prognosi è rilevante.

In una precedente pubblicazione sulla stessa coorte, abbiamo riportato che la diagnosi di ipertensione polmonare primitiva nel ricevente, l'età del donatore, il sesso femminile e i donatori di razza afro-americana erano associati con lo sviluppo di PGF.⁷ Non avevamo abbastanza soggetti nel presente studio per valutare i fattori di rischio specifici per la mortalità tra i pazienti con PGF (30 pazienti con 8 sopravvissuti). Tuttavia, siamo stati in grado di valutare se qualcuna di queste variabili era responsabile degli effetti osservati della PGF sulla mortalità agendo come variabili che potevano influenzare il risultato. In un modello di regressione logistica multivariata, nessuna variabile ha diminuito l'OR della PGF in relazione alla mortalità.

La più importante limitazione negli studi di coorte è la perdita al follow-up.^{19,20} Degno di nota, nella nostra valutazione della sopravvivenza, nessun paziente è stato perduto al follow-up. I nostri dati sulla distanza al test dei sei minuti di cammino non sono stati raccolti esattamente a 12 mesi ma erano completi in quasi tutti i pazienti durante il periodo di osservazione. Inoltre, il disegno del nostro studio di coorte aveva a favore la possibilità di calcolare un vero RR di mortalità da PGF, che costituisce un aspetto importante dato che gli OR calcolati possono fornire una valutazione non accurata dei RR, dato che mortalità dopo PGF era superiore al 15% nel gruppo con PGF.

In conclusione, abbiamo evidenziato che la PGF ha un impatto significativo sulla mortalità, degenza e durata della ventilazione meccanica dopo trapianto polmonare. I sopravvissuti alla PGF hanno avuto un recupero lento con una riduzione della distanza percorsa al test dei sei minuti di cammino a 12 mesi. Dato l'impatto rilevante della PGF sulla morbilità e sulla mortalità oltre che sulla funzione a lungo termine, studi che abbiano come obiettivo una miglior comprensione del meccanismo e dei rischi per la PGF suscettibili di modifica saranno importanti nell'ambito della ricerca futura.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano la Sig.ra Annette Hill per l'aiuto nella composizione del manoscritto, la Sig.ra Ejigayehu DeMissie per la sua assistenza nell'ottenere i dati e il Dott. Gregory Tino per i suoi suggerimenti riguardo ai contenuti del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

- Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998; 114:51-60
- King RC, Binns OA, Rodriguez F, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1681-1685
- Fisher AJ, Wardle J, Dark JH, et al. Non-immune acute graft injury after lung transplantation and the risk of subsequent bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:1206-1212
- Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest* 1999; 116:187-194
- Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340:1081-1091
- De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:211-215
- Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003; 124:1232-1241
- Thabut G, Vinatier I, Stern JB, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest* 2002; 121:1876-1882
- Davidson T, Caldwell E, Curtis J, et al. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 1999; 281:354-360
- Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1389-1394
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:683-693
- Bernard GR, Reines HD, Brigham KL, et al. The American European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trials coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824
- Chatilla WM, Furukawa S, Gaughan JP, et al. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest* 2003; 123:165-173
- Schoenfeld DA, Bernard GR, Network A. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:1772-1777
- Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387
- Collett D. Modelling survival data in medical research. New York, NY: Chapman and Hall, 1994
- Zaas D, Palmer SM. Respiratory failure after lung transplantation: now that we know the extent of the problem, what are the solutions? *Chest* 2003; 123:14-16
- Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:950-970
- Woodward M, ed. Epidemiology: study design and analysis. New York, NY: Chapman and Hall, 1999
- Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1986



studi clinici in critical care

Criteria di inclusione per gli studi clinici sulla sepsi*

Le definizioni di sepsi della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine hanno avuto un impatto sulla comunità scientifica?

Stephen Trzeciak, MD; Sergio Zanotti-Cavazzoni, MD; Joseph E. Parrillo, MD, FCCP; R. Phillip Dellinger, MD, FCCP

Presupposti: Negli ultimi 25 anni un numero sempre crescente di studi clinici ha preso in considerazione le nuove terapie della sepsi. Con l'obiettivo di favorire l'uniformità dei criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi, il Collegio americano degli pneumologi e la Società di medicina critica hanno pubblicato per la prima volta nel 1992 le definizioni di sepsi stabilite dalla Consensus Conference.

Obiettivi dello studio: Descrivere (1) l'utilizzo di criteri specifici per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici e (2) l'impatto delle definizioni stabilite dalla Consensus Conference sulla scelta di questi criteri.

Descrizione: Abbiamo usato la MEDLINE per identificare gli studi clinici sulla sepsi pubblicati dal 1976 al 2001. Gli studi clinici pubblicati dopo la Consensus Conference (ACC: dal 1993 al 2001) sono stati confrontati con quelli pubblicati prima della Consensus Conference (BCC: dal 1976 al 1992).

Risultati: Abbiamo identificato 176 studi clinici sulla sepsi (ACC, 119 studi; BCC, 57 studi). Gli studi clinici pubblicati ACC utilizzavano o citavano con maggior frequenza un parametro per i criteri di inclusione già pubblicato in letteratura (65% vs 11% rispettivamente; $p < 0,001$). Le definizioni della Consensus Conference erano i parametri utilizzati nel 69% degli studi. I valori specificati di leucociti (WBC), temperatura corporea (T), frequenza cardiaca (HR) e frequenza respiratoria (RR) erano significativamente aumentati nel gruppo ACC rispetto al BCC come segue: leucociti 62% vs 26%, rispettivamente ($p < 0,001$); temperatura corporea 77% vs 26%, rispettivamente ($p < 0,001$); frequenza cardiaca 76% vs 28%, rispettivamente ($p < 0,001$); nel gruppo ACC utilizzavano con minore frequenza nei criteri di inclusione il parametro della positività dell'emocoltura (4 su 119 studi [3%] vs 9 su 57 studi [6%] $p < 0,006$) e con maggior frequenza marcatori di insufficienza acuta d'organo (81 su 119 studi [68%] vs 28 su 57 studi [49%] $p < 0,03$).

Conclusioni: (1) Dal 1992 c'è stato un aumento significativo dell'utilizzo di criteri predefiniti di sepsi per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici e questo incremento può essere attribuito alla esistenza delle definizioni della Consensus Conference. (2) Nel gruppo ACC, rispetto al gruppo BCC, i criteri di inclusione si basavano più spesso sui marcatori di disfunzione acuta d'organo che sulla positività dell'emocoltura.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:35-38)

Parole chiave: studi clinici; sepsi; sindrome settica; setticemia; shock settico; sepsi severa

Abbreviazioni: ACC = dopo la Consensus Conference; ACCP = American College of Chest Physicians; BCC = prima della Consensus Conference; HR = frequenza cardiaca; PIRO = predisposizione, risposta all'infezione/insulto, disfunzione d'organo; RR = frequenza respiratoria; SCCM = Society of Critical Care Medicine; SIRS = sindrome da risposta infiammatoria sistemica; T = temperatura corporea

Negli ultimi 25 anni un numero sempre crescente di studi clinici ha preso in considerazione le nuove terapie della sepsi. Purtroppo la definizione

di sepsi ed i criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi sono stati diversi tra loro. Nel periodo degli anni '80¹ l'effetto

di questa differenza ha causato un'evidente ed ampia disparità nella valutazione del tasso di mortalità per sepsi e non ha permesso di eseguire un confronto attendibile tra i vari studi.

Molti degli studi clinici sulla sepsi hanno usato come parametro di riferimento alcuni mediatori specifici della cascata infiammatoria.²⁻⁴ L'uso di marcatori di sepsi attiva (per esempio il fattore di necrosi tumorale α e l'interleuchina-1) potrebbe essere il criterio di inclusione ideale per l'arruolamento dei pazienti negli studi. Tuttavia, data l'indisponibilità di test rapidi per il dosaggio di marcatori significativi di sepsi, nell'arruolamento dei pazienti negli studi gli investigatori sono costretti a basarsi solo sui criteri clinici.

Nell'agosto del 1991, a Chicago, l'American College of Chest Physicians (ACCP) e la Society of Critical Care Medicine (SCCM) hanno tenuto una Consensus Conference sulla definizione di sepsi. Le definizioni della Consensus Conference⁵ pubblicate nel 1992 avevano il proposito di facilitare il confronto tra i vari studi clinici sulla sepsi, promuovendo l'omogeneità dei criteri d'inclusione nei protocolli di ricerca.

Non esiste alcuno studio sull'influenza delle definizioni di sepsi della Consensus Conference sui criteri di inclusione dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi. L'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare (1) l'utilizzo dei criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi e (2) l'impatto che le definizioni della Consensus Conference hanno avuto sulla scelta di questi criteri.

MATERIALI E METODI

Abbiamo usato la banca dati MEDLINE per cercare in letteratura le seguenti parole chiave: sepsi, sindrome settica, shock settico e setticemia. Abbiamo limitato la ricerca agli studi clinici compiuti su esseri umani, indicizzati sull'Index Medicus e pubblicati in lingua inglese. Abbiamo selezionato 25 anni di letteratura (10 anni dopo la Consensus Conference [ACC] e 15 anni dopo la Consensus Conference [BCC]) come campione rappresentativo di letteratura, che portano a un totale di 25 anni di studi clinici (dal 1976 al 2001). Le citazioni comprendevano

*Dal Department of Emergency Medicine (Dott. Trzeciak), dalla Division of Cardiovascular Disease and Critical Care Medicine (Dott. Zanotti-Cavazzoni, Parrillo e Dellinger), UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School at Camden, Cooper University Hospital, Camden, NJ, USA.

Manoscritto ricevuto il 25 marzo 2004; revisione accettata il 28 luglio 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Stephen Trzeciak, MD, Cooper University Hospital, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School at Camden, One Cooper Plaza, D363, Camden, NJ 08103; e-mail: TRZECIAK-STEPHEN@cooperhealth.edu

(CHEST 2005; 127:242-245)

studi riguardanti terapie innovative, farmaci antimicrobici, farmacodinamica, supporto emodinamico e cure di supporto. Sono stati inclusi sia studi d'intervento sia studi osservazionali. Abbiamo escluso studi di prevenzione della sepsi.

Per ogni studio clinico abbiamo rilevato i dati più importanti ed in particolare: primo autore, anno di pubblicazione, continente di origine, disegno dello studio e numero totale di pazienti. Abbiamo riassunto i dati riguardanti i criteri di inclusione con il seguente metodo: negli studi che per i criteri di inclusione facevano riferimento o utilizzavano (tale e quale o adattato) qualsiasi standard precedentemente pubblicato in letteratura abbiamo registrato la presenza o assenza nei criteri di inclusione di specifici dati di laboratorio o parametri fisiologici (per esempio leucociti [WBC], temperatura corporea [T], pressione arteriosa [BP] o riduzione della pressione arteriosa, frequenza cardiaca [HR] o frequenza respiratoria [RR]). Abbiamo rilevato anche se lo studio sulla sepsi aveva richiesto la positività dell'emocoltura e se comprendeva nei criteri di inclusione i marcatori di disfunzione d'organo (per es. uno o più dei seguenti: instabilità emodinamica, insufficienza respiratoria, insufficienza renale, encefalopatia o acidosi metabolica). Inoltre per tutti gli studi (dal 1976 al 1992) abbiamo rilevato se erano riportati nell'articolo la comorbilità o fattori predisponenti per la sepsi.

Gli studi clinici pubblicati BCC (dal 1976 al 1992) sono stati confrontati con quelli ACC (dal 1993 al 2001). È stata eseguita un'analisi statistica con il test del χ^2 ed un valore di significatività di $p < 0,05$.

Questo studio non ha utilizzato esseri umani. Per questo studio il consenso informato non è stato previsto da parte del comitato etico del nostro ospedale, non essendo stata eseguita alcuna procedura attiva su pazienti ricoverati.

RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 176 studi clinici sulla sepsi. 57 erano stati pubblicati BCC e 119 ACC.

Gli studi clinici pubblicati ACC facevano riferimento o utilizzavano nei criteri di inclusione una definizione precedentemente pubblicata in letteratura (65% vs 11% rispettivamente; $p < 0,001$). I modelli utilizzati negli studi clinici pubblicati ACC erano nel 69% dei casi quelli della Consensus Conference. I restanti studi clinici ACC (31%) avevano usato il termine *sindrome settica* definito da Bone e coll.⁶

Dal 1987 al 1992 ci sono stati sei studi pubblicati BCC che facevano riferimento o utilizzavano per l'arruolamento dei pazienti criteri standardizzati ciascuno dei quali faceva riferimento o utilizzava i criteri di ammissione allo studio eseguito da Bone e coll.⁷ sull'uso del metilprednisolone nella sepsi. Nessuno degli studi BCC pubblicati prima dello studio del 1987 sull'uso del metilprednisolone utilizzava o faceva riferimento nei criteri di inclusione ad un riferimento precedentemente pubblicato in letteratura.

L'utilizzo di valori specificati per i leucociti (WBC), la temperatura corporea (T), la frequenza cardiaca (HR) e la frequenza respiratoria (RR) come criteri

di inclusione era aumentato significativamente nel gruppo ACC rispetto al gruppo BCC nel modo seguente: WBC, 62% vs 26% rispettivamente ($p < 0,001$); T, 89% vs 56%, rispettivamente ($p < 0,001$); HR, 77% vs 26%, rispettivamente ($p < 0,001$); RR, 76% vs 28%, rispettivamente ($p < 0,001$). Nove su 59 studi pubblicati BCC (16%) richiedevano la positività dell'emocoltura come criterio di inclusione contro 4 su 119 studi del gruppo ACC (3%; $p < 0,006$). Nessuno dei quattro studi ACC che avevano richiesto la positività dell'emocoltura avevano utilizzato criteri predefiniti di sepsi. 28 su 57 studi pubblicati BCC (49%) includevano nei criteri di inclusione dei marcatori di disfunzione d'organo contro 81 su 119 degli studi pubblicati ACC (68%; $p < 0,03$). Un totale del 20% di tutti gli studi (36 su 176) pubblicati dal 1976 al 1992 avevano riportato nell'articolo la comorbilità o fattori predisponenti per la sepsi.

DISCUSSIONE

Nell'agosto del 1991, a Chicago, l'American College of Chest Physicians (ACCP) e la Society of Critical Care Medicine (SCCM) hanno tenuto una Consensus Conference sulla definizione di sepsi. Anche se prima di questa Consensus Conference⁷ si utilizzavano dei criteri di inclusione standardizzati per gli studi sulla sepsi non c'era mai stato un vero consenso sul fatto che tali criteri dovessero essere adottati per i protocolli di ricerca. Le definizioni della Consensus Conference⁵ pubblicate nel 1992 avevano il proposito di facilitare il confronto tra i vari studi clinici sulla sepsi promuovendo l'omogeneità dei criteri d'inclusione nei protocolli di ricerca. In questa pubblicazione è stato introdotto un nuovo termine, *sindrome da risposta infiammatoria sistemica* (SIRS); questa nuova entità clinica ha confermato il concetto che nella sepsi la risposta dell'ospite all'infezione era importante come la fonte dell'infezione stessa.⁸ La Consensus Conference ha prodotto delle definizioni di sepsi nei vari gradi. La sepsi è stata definita come infezione più due o più dei seguenti criteri di SIRS: $T > 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$; HR > 90 bpm; RR > 20 atti/min, (o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) o GB > 12000 o < 4000 cell/ μL (10% di forme immature). La sepsi severa è stata definita come sepsi più disfunzione d'organo, ipotensione transitoria o segni di ipoperfusione compresa l'acidosi lattica, l'oliguria o l'encefalopatia. Lo shock settico è stato definito come ipotensione transitoria indotta dalla sepsi (pressione sistolica < 90 mmHg o un calo > 40 mmHg in assenza di altre cause di ipotensione) più segni di ipoperfusione nonostante un adeguato riempimento. La Consensus Conference poneva l'attenzione su un nuovo punto d'interesse sulla disfunzione d'organo ed ha introdotto il termine di *sindrome da disfunzione multiorgano*.⁵

Recentemente sono stati pubblicati gli atti della seconda Consensus Conference sulla definizione di sepsi.⁹ Si trattava di un congresso internazionale sponsorizzato dall'ACCP, dall'SCCM, dalla Società Europea di Terapia Intensiva, dalla Società Americana Toracica e dalla Società sulle Infezioni Chirurgiche. Gli esperti di quel congresso erano d'accordo sul fatto che non ci fossero dati che supportassero la necessità di modificare le preesistenti (1992) definizioni di sepsi. Inoltre, quel congresso ha introdotto il concetto di PIRO (predisposizione, infezione/danno, risposta, disfunzione d'organo) progettato per diventare un sistema di stadiazione per la sepsi analogamente al TNM per le neoplasie. Il modello PIRO poteva essere un modello atto a generare nuove ipotesi scientifiche per la ricerca futura. In questo studio il 20% di tutti gli studi sulla sepsi dal 1976 al 2001 ha riportato i fattori predisponenti per la sepsi.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare (1) l'utilizzo dei criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi e (2) l'impatto che le definizioni della Consensus Conference hanno avuto sulla scelta di questi criteri. In questo studio gli studi clinici pubblicati ACC facevano riferimento o utilizzavano più spesso e significativamente criteri di inclusione standardizzati e, in particolare, le definizioni della Consensus Conference erano i modelli utilizzati nella maggior parte degli studi ACC.

Il termine di *sindrome settica* usata nel suo studio da Bone e coll.⁶ è stato utilizzato con anticipo rispetto alle prime definizioni che la Consensus Conference avrebbe stabilito in seguito ed è stata la definizione più utilizzata in assoluto negli studi clinici; pertanto la si può considerare un passo cruciale nell'evoluzione delle definizioni di sepsi. Anche se gli studi clinici pubblicati BCC e ACC hanno citato le definizioni prese dallo studio di Bone e coll.⁶ la presenza di criteri di inclusione standardizzati non era diffusa fino alla pubblicazione delle prime linee guida stabilite dalla Consensus Conference. Una limitazione di questo studio è che non abbiamo modo di sapere l'impatto che lo studio di Bone e coll.⁶ avrebbe avuto nello stesso intervallo di tempo se la Consensus Conference non fosse mai esistita.

Il netto incremento dell'uso di uno standard già pubblicato in letteratura per l'arruolamento dei pazienti negli studi non è solo un indicatore dell'impatto scientifico della Consensus Conference ma può essere anche un equivalente della standardizzazione dei criteri di inclusione. In ogni caso il nostro studio non ha valutato l'uniformità dei parametri in maniera diretta. Uno studio che valuti l'uniformità dei parametri per l'arruolamento dei pazienti avrebbe richiesto un confronto di dati demografici esaurienti, compresi i punteggi di gravità di malattia, con i gruppi di controllo degli studi randomizzati pubbli-

cati BCC e ACC. In ogni caso, solo 36 su 57 studi (63%) pubblicati BCC ha fornito dati demografici esaurienti (rispetto a 108 su 119 [91%] pubblicati ACC) e solo il 19% degli studi BCC hanno riportato nei risultati punteggi di gravità di malattia (rispetto al 76% degli studi pubblicati ACC). Pertanto, non è stato possibile applicare tale metodo in modo diretto.

Il fatto che sia conveniente o meno considerare nei criteri di sepsi parametri di laboratorio fisiologici è ancora oggetto di discussione in quanto alcuni autori temono che i criteri di SIRS siano troppo sensibili^{10,11} e quindi poco utili nella pratica clinica e nel disegno degli studi clinici. È infatti ancora controverso se i criteri di SIRS devono essere inclusi nella definizione di sepsi.¹⁰ In ogni caso il netto incremento dell'uso di criteri di inclusione standardizzati rappresenta un progresso rilevante per la ricerca clinica nel campo della sepsi. Questa standardizzazione rende possibile il confronto tra vari studi.

Se sia o no utile avere uniformità nei criteri di laboratorio o fisiologici (quali i criteri SIRS) è una questione di dibattito in corso,^{10,11} in quanto alcuni autori ritengono che i criteri SIRS possano essere troppo sensibili possano non essere utili nella pratica clinica o negli studi clinici.¹⁰ È ancora controverso se i criteri SIRS possano o no essere incorporati nella definizione di sepsi. Tuttavia, il netto aumento di utilizzo di criteri d'inclusione standardizzati rappresenta un progresso consistente per gli studi clinici nella sepsi. Tale standardizzazione aiuta ad effettuare confronti scientifici da uno studio ad un altro.

Più di 20 anni fa solo nei pazienti con batteriemia documentata si poteva formulare la diagnosi di sepsi.¹² La positività dell'emocoltura non era compresa nelle definizioni della Consensus Conference. Nonostante una piccola parte degli studi clinici in ambedue i gruppi analizzati in questo studio abbia richiesto nei criteri di inclusione la positività dell'emocoltura, gli studi clinici pubblicati ACC richiedevano con frequenza significativamente minore una batteriemia documentata. Le raccomandazioni diffuse dalla Consensus Conference di porre particolare attenzione alla disfunzione d'organo indotta dalla sepsi possono aver avuto un impatto importante nello spiegare tale fenomeno.

Infatti, gli studi clinici pubblicati ACC comprendevano con maggior frequenza nei criteri di inclusione i marcatori di disfunzione d'organo (per es. uno o più dei seguenti: instabilità emodinamica, insufficienza respiratoria, insufficienza renale, encefalopatia o acidosi metabolica). Queste osservazioni potrebbero indicare la tendenza allo spostamento da una definizione microbiologica di sepsi ad una basata sulla risposta dell'ospite e sulla disfunzione d'organo.

Le osservazioni di questo studio indicano la tendenza dei ricercatori ad usare le definizioni della

Consensus Conference nei protocolli di ricerca. Pertanto, è necessario che gli esperti in materia continuino a portare avanti lo sforzo di trovare una definizione valida di sepsi. Le future Consensus Conference con molta probabilità continueranno, con l'evoluzione della definizione di sepsi, ad avere un impatto di rilievo sugli studi clinici.

CONCLUSIONI

Dal 1992 c'è stato un aumento significativo dell'utilizzo di criteri di sepsi predefiniti per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici e tale incremento può essere attribuito all'esistenza della Consensus Conference. Rispetto ai criteri di inclusione pubblicati BCC quelli ACC si basavano con minor frequenza sulla positività dell'emocoltura e includevano più spesso marcatori di disfunzione acuta d'organo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27(suppl):S3-S9
- 2 Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial; TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273:934-941
- 3 Abraham E, Laterre PF, Garbino J, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29:503-510
- 4 Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271:1836-1843
- 5 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874
- 6 Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity; Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389-393
- 7 Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-658
- 8 Marshall J, Sweeney D. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness: sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 1990; 125:17-22
- 9 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256
- 10 Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25:372-374
- 11 Dellinger RP, Bone RC. To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998; 26:178-179
- 12 Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia: IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients *Am J Med* 1980; 68:344-355



Fibrosi polmonare idiopatica*

Sfide e opportunità per il clinico e il ricercatore

Jeffrey J. Swigris, DO; Ware G. Kuschner, MD, FCCP; Jennifer L. Kelsey, PhD;
Michael K. Gould, MD, MS, FCCP

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare interstiziale inesorabilmente progressiva e tipicamente fatale. In aggiunta alla sua storia naturale e prognosi grave, tre aspetti della IPF sfidano i clinici ed i ricercatori: (1) i recenti cambiamenti nel contesto concettuale e nella definizione della IPF complicano l'interpretazione delle precedenti ricerche cliniche; (2) mentre la maggior parte dei pazienti con sospetta IPF non si sottopongono a biopsia polmonare chirurgica, le definizioni cliniche che non comprendono criteri biopatici non si sono rese valide prospettivamente; e (3) i trattamenti disponibili non sembrano essere efficaci. Per ottimizzare l'assistenza clinica e facilitare la ricerca, un obiettivo maggiore della ricerca sulla IPF dovrebbe essere quello di sviluppare un valido insieme di criteri diagnostici e prognostici. Gli studi hanno dimostrato il valore diagnostico della TC ad alta risoluzione e hanno identificato importanti parametri prognostici; alcune di queste osservazioni attendono conferma prospettica. Mentre i precedenti studi sulla terapia sono stati limitati dal piccolo numero dei campioni, dalla mancanza del gruppo controllo con placebo e dalla poca attenzione ai risultati incentrati sui pazienti, uno studio recente sull'interferone γ -1b ha dimostrato la fattibilità di uno studio clinico multicentrico, a larga scala sulla IPF. In questo articolo discutiamo come il superamento di queste sfide nella ricerca della IPF consentirà ai futuri ricercatori di condurre studi osservazionali ben disegnati e studi clinici, i cui importanti risultati favoriranno le nostre conoscenze sulla IPF, la sua gestione ed il suo impatto nella vita dei pazienti.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:39-47)

Parole-chiave: interstiziale; malattie polmonari; fibrosi polmonare

Abbreviazioni: CC = scelta del clinico; ES = equilibrio stratificato; HRCT = TC ad alta risoluzione; IIP = polmonite interstiziale idiopatica; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; NSIP = polmonite interstiziale non specifica; OR = odds ratio; PPV = valore predittivo positivo; UIP = polmonite interstiziale usuale

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare interstiziale caratterizzata da progressiva fibrosi parenchimale e riduzione della ventilazione. Alcuni studi suggeriscono che l'infiammazione non abbia un ruolo patogenetico preminente e

che il danno epiteliale alveolare porta direttamente a fibrosi polmonare, il che potrebbe forse spiegare perché la terapia convenzionale con corticosteroidi e farmaci citotossici sia raramente efficace.¹ La prognosi è scarsa; la sopravvivenza media riferita è inferiore a 3 anni.

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Swigris), Stanford University, Stanford; Veterans Affairs Palo Alto Health Care System (Dott. Kuschner e Gould), Palo Alto; Division of Epidemiology (Dott. Kelsey), Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

Il Dott. Swigris ha ricevuto un finanziamento dal National Institutes of Health Institutional Training Grant (T32 HL07948-01A1).

Il Dott. Gould ha ricevuto il riconoscimento Advanced Research Career Development Award dal VA Health Services Research and Development Service.

Le opinioni presentate in questo articolo sono quelle degli autori

e non coincidono necessariamente con quelle del Department of Veterans Affairs.

Manoscritto ricevuto il 23 marzo 2004; revisione accettata il 7 giugno 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jeffrey J. Swigris, DO, Stanford University Medical Center, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, MC5236, Room #3143, 300 Pasteur Dr, Stanford, CA 94305-5236; e-mail: jswigris@stanford.edu

(CHEST 2005; 127:275-283)

In questo articolo riesaminiamo alcune delle sfide che presenta la IPF per i clinici ed i ricercatori. Prima, descriveremo brevemente le modifiche storiche nella nomenclatura delle polmoniti interstiziali idiopatiche (IIP). Mostriamo come queste modifiche, che comprendono anche quelle nate dal riconoscimento della polmonite interstiziale non specifica (NSIP), abbiano alterato la percezione della IPF e complicato l'interpretazione della ricerca clinica precedente. Successivamente, sottolineeremo specifiche sfide e discuteremo le opportunità di ricerca in ambito diagnostico, prognostico e terapeutico e suggeriremo delle direttive per le ricerche cliniche future.

SFIDE RELATIVE ALLA NOMENCLATURA

Una nomenclatura potenzialmente confondente e il continuo cambiamento rendono difficile l'interpretazione degli studi precedenti e ostacola l'efficace comunicazione su pazienti con IPF. La IPF appartiene ad un gruppo di malattie polmonari interstiziali (IIP) correlate, ma distinte. Mentre la maggior parte delle IIP si presentano in modo simile, ciascuna ha un pattern istopatologico singolare, il che mette le basi per la loro classificazione attuale.²

Un comitato internazionale multidisciplinare ha proposto questo sistema di classificazione standardizzato² che comprende sette malattie: (1) IPF, (2) NSIP, (3) polmonite criptogenica organizzata, (4) polmonite interstiziale acuta, (5) malattia polmonare interstiziale associata a bronchiolite respiratoria, (6) polmonite interstiziale desquamativa e (7) polmonite interstiziale linfoide. Mentre i membri del comitato concordano che gli aspetti istologici distinguono queste malattie meglio di altri criteri diagnostici, sottolineano l'importanza di integrare tutte le informazioni disponibili, cliniche, radiologiche e istologiche per raggiungere una corretta diagnosi finale.

I membri del comitato affermano che l'identificazione o l'esclusione della IPF dovrebbe essere il primo passo nella valutazione diagnostica del paziente che si presenta con una malattia polmonare parenchimale diffusa, a causa della sua peggiore prognosi. Se la TC del torace ad alta risoluzione non mostra i tipici reperti della IPF, il comitato consiglia l'esecuzione di una biopsia polmonare chirurgica, a meno che questa sia controindicata. Si sottolinea l'importanza di usare una terminologia precisa per distinguere la diagnosi clinica/radiologica/istologica (per esempio IPF) dal corrispondente aspetto del danno polmonare (per esempio polmonite interstiziale usuale [UIP]).

Nonostante gli sforzi per attuare una fraseologia uniforme, si stanno già creando nuovi termini per la

IPF. Per esempio, forse nel tentativo di enfatizzare il fatto che è stata eseguita una biopsia, vari ricercatori hanno adottato il termine ridondante UIP/IPF o (IPF/UIP) per pazienti con UIP confermata dalla biopsia. Una caratteristica essenziale dello schema di classificazione attuale è che, per un paziente sottoposto a biopsia polmonare, la diagnosi di IPF implica la presenza del pattern UIP in almeno uno dei preparati istologici.³ Il pericolo è che il termine UIP/IPF venga applicato a casi di IPF nei quali non è stata eseguita la biopsia, il che suggerisce un livello di certezza diagnostica che può non essere assicurato.

Per i casi di fibrosi polmonare in cui le cause note sono state escluse, si accetta il termine IPF come termine di base, aggiungendo altre parole-chiave, in relazione a come è stata fatta la diagnosi (Tabella 1). Per esempio, se un paziente con IPF è stato sottoposto a *biopsia polmonare*, si usa il termine IPF confermata istologicamente; per pazienti con IPF non sottoposti a biopsia, si usa il termine *IPF clinica*. Quando si parla in termini generali di pazienti con condizioni sottostanti che giustificano la loro fibrosi polmonare si preferisce il termine *fibrosi polmonare da causa nota*. Quando ci si riferisce alla presenza di pattern istologico di UIP nella biopsia polmonare in questi pazienti si raccomanda il termine *aspetto UIP da causa nota*. I termini di correlazione in casi specifici, come nell'artrite reumatoide, sono fibrosi polmonare associata ad *artrite reumatoide e pattern UIP associato ad artrite reumatoide*.

Purtroppo, gli schemi di classificazione precedenti non comprendevano il termine UIP, il che induceva molti ad utilizzare il termine UIP (che era compreso negli schemi) per indicare una diagnosi sommaria. Come risultato, molti pazienti con sospetto di IPF, compresi quelli non sottoposti a biopsia polmonare, sono stati etichettati come affetti da UIP. Inoltre, molti pazienti con malattie che giustificavano la presenza di aspetto UIP nella biopsia polmonare sono stati erroneamente etichettati come affetti da IPF.

Tabella 1—Terminologia relativa alla IPF e NSIP*

Diagnosi sommaria di IIP	Terminologia per l'istologia	Terminologia utilizzata in relazione alla diagnosi sommaria
IPF		
Biopsia eseguita	Pattern UIP	IPF confermata biotipicamente
Biopsia non eseguita	N/A	IPF clinica
NSIP (come nell'IIP, implica causa ignota)	Pattern NSIP	Malattia NSIP

*N/A = non applicabile.

Di conseguenza, gli studi precedenti sulla IPF dovrebbero essere interpretati con cautela. A causa della terminologia confondente e dell'imprecisione dei vecchi sistemi di classificazione, alcuni partecipanti a questi studi avevano malattie diverse dalla IPF. Comprendendo soggetti con queste malattie (p. es. fibrosi polmonare associata a malattia connettivale o NSIP) si ottenevano conclusioni estremamente ottimiste relativamente alla risposta al trattamento e alla prognosi e quasi certamente si distorcevano i dati epidemiologici sulla IPF.

SFIDE RELATIVE ALLA SCOPERTA DELLA NSIP

Un motivo per cui gli schemi di classificazione sono stati superati è la scoperta della NSIP. La presenza della NSIP complica il disegno dei nuovi studi e, come la nomenclatura, crea delle sfide nell'interpretazione dei precedenti studi di pazienti con IPF. Katzstein e Fiorelli⁴ hanno descritto nel 1994 la NSIP come un pattern di danno polmonare "non specifico" che consiste nell'infiammazione e fibrosi di vario grado e non soddisfa i criteri per l'aspetto istologico delle altre IPF. In accordo con il più recente schema di classificazione, la NSIP connota sia un pattern di danno polmonare che una particolare IIP. Per complicare le cose, così come il pattern UIP non è specifico per la IPF, il pattern NSIP non è specifico per la NSIP (la malattia).⁴

Molti pazienti con pattern NSIP sia con causa identificabile (si parla di pattern NSIP da causa nota) sia senza (si parla di malattia NSIP) rispondono alla terapia corticosteroidica con stabilizzazione o miglioramento (Tabella 1). La sopravvivenza in molti pazienti con pattern NSIP da causa nota oppure no è marcatamente migliore di quella dei pazienti affetti da IPF.^{5,6}

Sebbene la NSIP sia stata descritta nel 1994, soltanto dal 1998, quando la NSIP ha avuto un consenso universale come entità clinico-patologica distinta, questa differenza nella sopravvivenza è stata notata. Prima (cioè prima della scoperta della NSIP) era stato definito ampiamente un pattern UIP che comprendeva un ampio spettro di caratteristiche istologiche, comprese quelle che oggi definiremmo come pattern NSIP. Quando si riscontrava un tale aspetto biptico nell'epoca pre-NSIP, questo, probabilmente sarebbe stato etichettato come UIP e la diagnosi clinica sarebbe stata IPF.

Bjoraker e coll.⁷ sono stati i primi a sottolineare che molti pazienti con diagnosi di IPF nel passato potrebbero avere aspetti istologici compatibili con NSIP piuttosto che UIP. Questi ricercatori hanno riesaminato i preparati istologici di 104 pazienti con diagnosi di IPF tra il 1976 e il 1985. Hanno scoperto

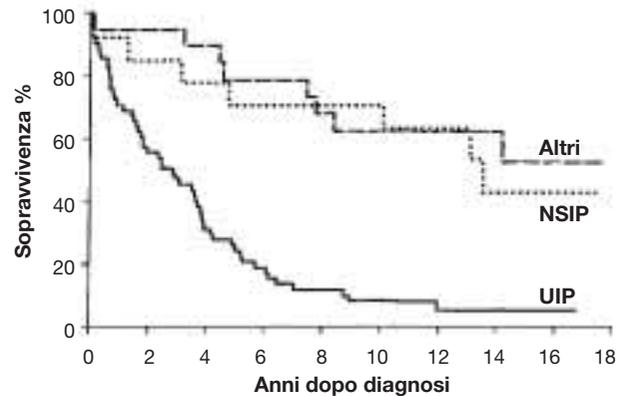


FIGURA 1. Sopravvivenza nei pazienti con IPF (etichettati UIP) in confronto con pazienti con NSIP e altre malattie parenchimali diffuse. Per concessione di Bjoraker e coll.⁷

che il 14% di questi pazienti avevano reperti istologici che soddisfacevano i criteri per la NSIP, ma che erano inizialmente descritti come compatibili con UIP. La sopravvivenza a 5 anni in questi pazienti si avvicinava al 70%, mentre nei pazienti con IPF la sopravvivenza a 5 anni era inferiore al 30% (Figura 1). Studi successivi^{5,6,8,9} hanno trovato il pattern NSIP in 24-36% dei preparati istologici precedentemente interpretati come UIP. Questi studi confermano che la NSIP è una malattia distinta e motiva l'attuale precisa definizione della IPF basata sull'istologia. Inoltre, suggeriscono fortemente che nella maggior parte degli studi precedenti sono probabilmente state arruolate popolazioni eterogenee, comprendendo pazienti con IPF, NSIP e altre malattie interstiziali polmonari.

Flaherty e coll.¹⁰ hanno mostrato che un paziente con pattern UIP in uno o più preparati biptici potrebbe avere campioni dallo stesso lobo (o da un lobo diverso dello stesso polmone) con pattern compatibile con NSIP. Tuttavia, il riscontro del pattern UIP in un preparato biptico, indipendentemente dal pattern riscontrato negli altri, conferisce la stessa prognosi infausta come il riscontro del pattern UIP in tutti i preparati.¹⁰

Katzstein e coll.¹¹ hanno osservato dati simili in un recente studio di preparati biptici e successivamente di espanti autoptici di 21 pazienti con sospetto di IPF. In modo interessante, "zone NSIP-simili" sono state riscontrate nella maggior parte dei preparati, compresi quelli con pattern di UIP. Questi due studi enfatizzano l'importanza di ottenere campioni biptici da più lobi per assicurare la diagnosi più accurata possibile e ridurre gli effetti della variabilità del campione e gli errori. Inoltre, hanno fornito una possibile spiegazione per i casi meno tipici in cui il paziente con pattern istologico di NSIP non risponde alla terapia convenzionale; in

questi pazienti può essere presente un pattern UIP, non identificato dalla biopsia.

La maggior parte degli studi precedenti sulla IPF necessitano di rivalutazione nel contesto delle conoscenze attuali sulla NSIP. Per esempio, molti pazienti in studi precedenti che rispondevano alla terapia con stabilizzazione o miglioramento avevano probabilmente un pattern NSIP (o altri pattern) e non UIP e, di conseguenza, malattia NSIP e non IPF. Così, l'attuale percentuale dei pazienti con IPF che migliorano significativamente con la terapia è, probabilmente, eccessivamente bassa o nulla. Nell'epoca post-NSIP sono necessari dati epidemiologici per la IPF aggiornati ed attendibili. Per esempio, in un registro di malattie polmonari interstiziali frequentemente citato, basato sulla popolazione generale, pubblicato nel 1994 (cioè pre-NSIP), la prevalenza della IPF era di 13-20 casi per 100.000 abitanti.¹² Questi ricercatori hanno spesso affrontato delle difficoltà nella raccolta dei dati epidemiologici: lavorare con certificati di morte (particolarmente imprecisi nei pazienti con IPF), codifiche diagnostiche imprecise ed errori ripetuti. In aggiunta, circa la metà dei pazienti con diagnosi di IPF in questo registro potrebbero avere in realtà qualche altra malattia polmonare diffusa, come la NSIP.^{5,7-9} Per condurre studi che possono portare a dati significativi e conclusioni utili per i pazienti affetti da IPF ed il comportamento clinico della malattia i ricercatori devono escludere attentamente i soggetti con NSIP (e altre diagnosi non IPF) ed analizzarli separatamente dai soggetti con IPF.

SFIDE RELATIVE ALLA DIAGNOSI E ALLA VALUTAZIONE

Biopsia chirurgica: l'attuale "gold standard"

Nella ricerca clinica sulla IPF il primo passo dovrebbe essere assicurarsi che tutti i soggetti studiati siano affetti da IPF. In alcuni studi¹⁴⁻¹⁶ è stato utilizzato il dato del pattern UIP come test di riferimento diagnostico nell'impostazione clinica. Anche se le caratteristiche del pattern UIP sono state delineate in parecchi articoli importanti,^{2,3,17} spesso risulta difficile per gli anatomopatologi meno esperti giungere a questa diagnosi. Talvolta neanche gli esperti concordano sulla presenza di pattern UIP. Per esempio, in uno studio multicentrico¹⁶ che ha esaminato l'utilità della biopsia polmonare nella diagnosi di IPF gli esperti anatomopatologi non erano d'accordo sulla presenza di pattern UIP nel 15% dei casi.

La possibilità che possa esistere più di un pattern di danno polmonare anche all'interno dello stesso lobo aggiunge un ulteriore strato di complessità nel-

Tabella 2—Criteri clinici maggiori e minori per la diagnosi di IPF

Criteri maggiori

Esclusione di altre cause conosciute di malattia polmonare interstiziale, come alcune tossicità da farmaci, esposizioni professionali e malattie del connettivo

Prove di funzionalità respiratoria alterate che includano l'evidenza di un quadro restrittivo (capacità vitale ridotta, spesso con un rapporto FEV₁/FVC aumentato) e alterazione dello scambio di gas (aumento del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno a riposo o durante l'esercizio o della capacità di diffusione del monossido di carbonio ridotta)

Alterazioni reticolari bibasali con minime opacità a vetro smerigliato sulle scansioni HRTC

Assenza alla biopsia transbronchiale o nel BAL di altre caratteristiche che possano supportare una diagnosi alternativa

Criteri minori

Età > 50 anni

Comparsa insidiosa di dispnea o fatica non altrimenti spiegata

Durata della malattia ≥ 3 mesi

Crepiti bibasali, inspiratori (secchi o di tipo a "velcro")

l'ottenere un'accurata diagnosi istologica. Mentre l'ottenimento di preparati bioptici da più lobi riduce la probabilità di errore del campionamento, non risolve la soggettività dell'attuale "gold standard" diagnostico. Nonostante queste sfide, attualmente la diagnosi di IPF più accurata si ottiene in base alla combinazione di dati clinici, radiologici ed istologici.

Criteri diagnostici clinici

Si pensa che per molti pazienti i rischi di una biopsia siano superiori ai potenziali benefici. Per questo, una gran parte dei pazienti con IPF hanno la diagnosi di malattia senza biopsia, sulla base dei soli criteri clinici e radiologici.¹⁸⁻²⁰ Un comitato comune American Thoracic Society/European Respiratory Society ha recentemente definito i criteri clinici per porre diagnosi di IPF.¹⁷ Questi criteri sono stati formulati sulla base dell'opinione degli esperti e sono stati ampiamente utilizzati, ma devono essere ancora validati sistematicamente. Tali criteri sono elencati nella Tabella 2.

In uno studio²¹ condotto in un centro con esperienza riconosciuta nel trattamento dei pazienti con IPF, i criteri, utilizzati da un esperto, hanno avuto una sensibilità e una specificità del 62% e del 97%, rispettivamente, per la diagnosi di IPF (basata sulla presenza di un pattern tipo UIP confermato da un anatomopatologo). Pertanto, in questo studio, i criteri hanno escluso l'IPF quando era assente ma non hanno posto diagnosi in quasi il 40% dei casi provati dalla biopsia.

In un altro studio,¹⁶ tre esperti pneumologi hanno valutato i sintomi, le prove di funzionalità respiratoria e le scansioni HRTC in 91 casi di sospetta IPF.

La loro impressione diagnostica è stata di sensibilità nel 72%, specificità nell'84%, accuratezza nel 77% e ha avuto un valore predittivo positivo (PPV) dell'87% per i casi di IPF provati con la biopsia. Quando sono stati in grado di diagnosticare IPF con sicurezza, le loro impressioni hanno avuto una sensibilità del 79%, una specificità dell'87% e un PPV dell'87% per l'IPF provata con biopsia. Comunque, gli esperti in questi due primi studi hanno potuto fare una diagnosi clinica di IPF solo nel 50% dei pazienti che successivamente hanno avuto una diagnosi di IPF confermata con la biopsia.^{16,21} Non è chiaro se tali criteri possano essere applicati con accuratezza simile da pneumologi di base. Comunque, in uno studio²² di 26 pazienti sottoposti successivamente alla biopsia polmonare, i criteri clinici dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society, applicati da tre pneumologi con accreditamento certificato, non hanno permesso la diagnosi in circa il 30% dei pazienti con IPF provata con biopsia.

Scansioni HRTC

Come i campioni biotipici di pazienti con diagnosi putativa di IIP, l'HRTC è particolarmente soggetta a variabilità di interpretazione. Quando le scansioni HRTC sono interpretate da radiologi toracici esperti, la sensibilità è del 77%, la specificità del 72% e il PPV del 85% per i casi di IPF provati con la biopsia. Quando sono sicuri della loro diagnosi di IPF – come gli pneumologi esperti (questo accade solo approssimativamente nel 50% dei casi) – questi radiologi diagnosticano IPF con una sensibilità del 87%, una specificità del 95% e un PPV del 96%.

Inoltre, gli aspetti HRTC compatibili con IPF possono sovrapporsi con aspetti più caratteristici di altre diagnosi e quadri HRTC atipici sono talvolta presenti in casi di IPF.²³ Allo stato attuale, gli esperti di IPF raccomandano di riservare la biopsia chirurgica ai pazienti con aspetti HRTC non tipici di IPF.¹⁶ Perché questo approccio abbia successo, chi interpreta l'HRTC deve essere in grado di determinare gli aspetti tipici, come le opacità reticolari, subpleuriche, non uniformi, predominanti nelle zone medio-inferiori del polmone, accompagnate da bronchiectasie da trazione e aspetto ad alveare, senza significative opacità a vetro smerigliato.

Sembra che i medici dei centri di riferimento siano in grado di riconoscere la presenza di aspetto ad alveare del lobo inferiore. Uno studio recente²⁴ ha trovato che la presenza di aspetto ad alveare del lobo inferiore sulle scansioni HRTC, determinata da clinici di questi centri, in pazienti sospettati di avere IPF, era fortemente associata con la diagnosi biotipica di IPF (odds ratio [OR], 11,45; $p = 0,0004$); in ogni caso, tale riscontro non era molto specifico

(78%; intervallo di confidenza del 95%, dal 62 al 90%). Nello stesso studio,²⁴ un'analisi multivariata degli aspetti HRTC, determinata da un gruppo di esperti radiologi, ha rilevato che la presenza di aspetto ad alveare nel lobo inferiore (OR, 5,36; $p = 0,007$) o di strie irregolari nel lobo superiore (OR, 6,28; $p = 0,004$) avevano le associazioni più forti con la diagnosi biotipica di IPF. Comunque, quando i radiologi consideravano questi aspetti insieme, la specificità era solo del 81% (intervallo di confidenza del 95%, dal 64 al 91%) per la diagnosi biotipica di IPF.

Le scansioni HRTC sono diventate un mezzo prezioso per la diagnosi di IPF. Quel che resta da comprendere è in quali circostanze la HRTC possa evitare la necessità della biopsia chirurgica del polmone nella valutazione diagnostica di pazienti con sospetta IPF. In futuro, è probabile che la raccomandazione di dover sottoporre i pazienti a biopsia sarà guidata da criteri HRTC specificamente definiti e oggettivamente derivati piuttosto che dall'attuale, più soggettivo, atteggiamento di sottoporre a biopsia i pazienti con HRTC "non tipica" per IPF.

SFIDE RELATIVE A STUDI SULLA PROGnosi

Regole prognostiche pratiche validate possono fornire un'informazione concreta ed attendibile circa la prognosi per i pazienti e i loro familiari. Facilitano la comunicazione tra medici e, nel caso dell'IPF, alcuni modelli possono fornire informazioni preziose sul momento ottimale per il trapianto. Quando vengono utilizzati in studi sui farmaci, i modelli prognostici hanno tre scopi: 1) permettere confronti di base tra i pazienti assegnati al placebo e quelli assegnati al trattamento attivo; 2) definire l'effetto della gravità della malattia su vari risultati, inclusi la risposta alla terapia e la qualità di vita; 3) ridurre gli errori sistematici legati al tempo, permettendo analisi stratificate su variabile/i prognostica/che.²⁵

La variabilità nella storia naturale dell'IPF pone delle sfide sia per i pazienti che per chi se ne occupa. Quali pazienti andranno incontro ad un rapido declino e a morte precoce e quali vivranno più a lungo della sopravvivenza media di 3-5 anni è stato interesse di ricerca per un certo periodo. Così come per i vecchi studi di terapia, è probabile che la gran parte dei precedenti studi prognostici sull'IPF abbiano considerato popolazioni di pazienti eterogenee e pochi abbiano incluso solamente pazienti con diagnosi biotipica di IPF.^{10,14,26-29}

Recentemente, alcuni studi³⁰⁻³² hanno fatto luce sulle variabili cliniche che forniscono informazioni prognostiche attendibili. Molto interessante, forse per la sua semplicità e praticità, è l'osservazione di Lama e colleghi³¹ che la desaturazione periferica di

ossigeno < 88% durante il test del cammino di 6 minuti mentre il paziente respira aria ambiente (ed eseguito entro 7 mesi dalla biopsia in pazienti con IPF) è un predittore estremamente forte di mortalità. Tra i soggetti con IPF, la sopravvivenza a 4 anni era del 35% per i “desaturatori” e del 69% per i “non desaturatori”. Altri studi hanno identificato variabili aggiuntive (ad es. la variazione della FVC dal valore basale dopo 6 mesi dalla biopsia polmonare³⁰) e modelli prognostici³² più complessi che attendono la validazione esterna in differenti popolazioni di pazienti.

SFIDE RELATIVE A STUDI SULLA TERAPIA

Recenti dati patologici e clinici suggeriscono che l'infiammazione non giochi un ruolo preminente nella fisiopatologia dell'IPF. Questa osservazione, associata all'evidenza di studi *in vitro* che dimostrano come il danno epiteliale alveolare possa direttamente indurre fibrosi,³³ enfatizza l'ipotesi che l'IPF sia una “malattia epiteliale-fibroblastica”.¹

Ciononostante, strategie terapeutiche ampiamente utilizzate per l'IPF hanno incluso farmaci anti-infiammatori e immunosoppressivi come glucocorticoidi e agenti citotossici. I corticosteroidi e sia l'azatioprina che la ciclofosfamida (gli agenti più comunemente usati insieme ai glucocorticoidi) agiscono con un meccanismo immuno-modulante diretto principalmente contro i linfociti. Nel contesto del paradigma “epiteliale-fibroblastico”, non sorprende che la risposta a questi farmaci, anche se definita chiaramente per includere la stabilizzazione della malattia, sia estremamente infrequente. Le attuali percentuali di risposta sono sconosciute; comunque, non ci sono state evidenze in letteratura che suggeriscono un miglioramento della qualità di vita o della sopravvivenza dovuto a qualunque terapia. In effetti, ci sono pochi dati per supportare l'uso di qualunque regime terapeutico convenzionale.^{34,35}

È stato riportato che dal 10 al 30% dei pazienti con IPF rispondono ai regimi terapeutici convenzionali.³⁶ In ogni caso, questi dati vengono da studi eseguiti prima di o senza il perfezionamento dell'attuale definizione di IPF^{15,37-40} Stime da studi osservazionali retrospettivi più recenti,⁵⁻⁷ in cui un pattern UIP era adeguatamente distinto da altri patterns patologici, suggeriscono che le reali percentuali di risposta siano ancora inferiori, forse dallo 0 al 10%.

La gran parte degli studi precedenti sulla terapia dell'IPF sono limitati da piccole popolazioni di pazienti e da un disegno dello studio subottimale (la mancanza di randomizzazione, di controlli con placebo o di regimi di trattamento bilanciati). La gran parte sono studi osservazionali e molti sono re-

trospettivi. Tutti mancano di un rigore sufficiente per proporre affermazioni sicure e definitive su come i pazienti con IPF rispondano alle terapie convenzionali. Ci sono stati davvero pochi studi di terapia prospettici, randomizzati e nessuno di questi ha confrontato le terapie attive con placebo.⁴¹⁻⁴³ Nessuno studio prospettico, randomizzato ha arruolato solamente pazienti con IPF diagnosticata con biopsia e aspetto tipo UIP secondo l'attuale definizione. L'ipotesi che i pazienti con IPF rispondano favorevolmente alla terapia convenzionale non è stata provata. Tuttavia, due terzi dei pazienti con IPF continuano a ricevere un regime terapeutico che include o i corticosteroidi da soli o i corticosteroidi associati ad un farmaco citotossico.^{17,20,44}

STUDI FUTURI

Quale dovrebbe essere il disegno degli studi futuri sulla terapia? Piccoli studi monocentrici permettono di provare numerosi nuovi agenti terapeutici e, talvolta, generano ipotesi per studi futuri. Poiché il numero dei pazienti per ciascun centro è piccolo, tali studi devono essere progettati per cercare grandi differenze negli effetti terapeutici tra i gruppi (al contrario degli studi ampi che hanno elevato potere statistico e possono cercare piccoli effetti). Nel caso dell'IPF, ampi studi multicentrici sono, probabilmente, più utili per studiare nuove terapie che si sono mostrate promettenti negli studi preliminari. Tali studi dovrebbero essere in doppio cieco, randomizzati e placebo controllati. Quando possibile, si dovrebbero usare analisi statistiche multivariate per aggiustare le differenze osservate tra i gruppi dopo la randomizzazione. I risultati devono essere clinicamente rilevanti e devono includere misure di morbilità, qualità di vita e le percentuali di mortalità specifiche della malattia e quelle dovute a qualsiasi causa.

Popolazioni studiate

Un problema da affrontare dovrebbe essere come definire la coorte da studiare. Arruolare un insieme di casi di IPF diagnosticati clinicamente o mediante biopsia continuerà ad aumentare il problema della eterogeneità; come negli studi precedenti, una certa percentuale di pazienti con malattia diagnosticata clinicamente avrà malattie diverse dalla IPF. D'altronde, includere solo pazienti con IPF diagnosticata con biopsia riduce sostanzialmente il numero di potenziali partecipanti allo studio. Nella popolazione generale, solo il 20-30% dei pazienti con sospetta IPF si sottopongono a biopsia.⁴⁵ Con questo piccolo numero di pazienti che si sottopongono a biopsia al di fuori di un progetto di ricerca, la

capacità di generalizzare i risultati da uno studio in cui tutti i pazienti si sottopongono a biopsia sarebbe limitata ai pazienti con IPF diagnosticata biopsicamente. Popolazioni tanto selezionate, inoltre, pongono il problema di errori sistematici dovuti ai pazienti sani; saranno arruolati solo i pazienti abbastanza giovani e in buone condizioni da sottoporsi alla biopsia.

Cosa molto importante, qualsiasi studio futuro, che arruoli una popolazione mista di pazienti con IPF diagnosticata clinicamente o con biopsia, dovrà analizzare i risultati di questi due gruppi separatamente. I dati da entrambi i gruppi potrebbero essere combinati solo se i due gruppi avessero caratteristiche basali paragonabili e simili risposte all'agente/i studiato/i.

Gruppi di controllo

Studi di lunga durata che utilizzano controllo con placebo non sono eticamente accettabili qualora esista una terapia che modifichi positivamente la morbilità o la sopravvivenza.⁴⁶ Per l'IPF, non è stata provata l'efficacia di nessuna terapia.¹⁷ Tuttavia, nessuno studio di terapia in pazienti con IPF, compreso lo studio recente sull'interferon- γ ,⁴⁷ ha incluso un gruppo di controllo con un placebo inattivo (vero).^{41,42}

La riluttanza ad usare disegno di studio placebo-controllato deriva da una serie di preoccupazioni. In primo luogo, pazienti e medici potrebbero sentirsi forzati "a fare qualcosa" e potrebbero non voler rischiare la randomizzazione al placebo in uno studio. Secondariamente, anche nei pazienti che non ricevono nessun evidente beneficio dalla terapia convenzionale, esiste una evidenza aneddotica che suggerisce come alcuni pazienti peggiorino rapidamente una volta che la terapia viene sospesa. Pertanto, molti clinici potrebbero essere riluttanti a sospendere tutte le terapie per rendere un paziente eleggibile per uno studio placebo-controllato. Comunque, non ci sono dati per sostenere l'uso di soggetti di controllo con farmaco attivo negli studi sull'IPF.

Un approccio alternativo sarebbe quello di usare un disegno "add-on" (aggiuntivo),⁴⁶ in cui i pazienti potrebbero ricevere identici regimi terapeutici standard in aggiunta al placebo o al nuovo farmaco. Data la bassa probabilità di beneficio e l'elevata possibilità di tossicità, alcuni pazienti potrebbero essere riluttanti a ricevere la terapia standard. Fatto ancor più importante, anche se i risultati dello studio fossero positivi, un tale disegno dello studio non potrebbe sostenere l'efficacia del nuovo farmaco come monoterapia, piuttosto solamente come un trattamento aggiuntivo ai regimi standard.

Altre possibilità di disegno di uno studio interessanti includono la randomizzazione su scelta del me-

dico (CC) e ad equilibrio-stratificato (ES). Nella strategia CC, numerose differenti possibilità di terapia sono disponibili per i pazienti in ciascuno dei due gruppi di trattamento. Per esempio, uno studio per la fibrillazione atriale⁴⁸ ha confrontato un gruppo di controllo della frequenza con un gruppo di conversione del ritmo. Usando il CC, ogni paziente è assegnato casualmente ad un gruppo, ma la terapia specifica all'interno di quel gruppo è stabilita dal clinico. Il principale requisito è che almeno una opzione di terapia in ciascun gruppo sia accettabile per il paziente (e il clinico). Nella randomizzazione ES, i ricercatori arruolano pazienti che decidono (con l'aiuto dei loro medici) le terapie dello studio che siano accettabili e di "parità sostanziale".⁴⁹ Questa raccolta di opzioni terapeutiche è definita la condizione di equilibrio del paziente. I pazienti sono assegnati in modo randomizzato ad una opzione entro la propria condizione di equilibrio. Il disegno ES è complesso e richiede una competenza statistica per poter essere realizzato; comunque, offre i vantaggi del CC e disegni di studio completamente randomizzati, ma evita le loro trappole. Una discussione più dettagliata va al di là dello scopo di questo articolo, ma invitiamo i pazienti a fare riferimento alla pubblicazione di Lavori e colleghi⁴⁹ per una completa revisione di queste interessanti opzioni sul disegno di uno studio.

Risultati

Importanti risultati degli studi sull'IPF, oltre alla sopravvivenza, includono le misure di funzionalità respiratoria, lo stato funzionale e la qualità di vita legata allo stato di salute. Mentre virtualmente tutti gli studi sull'IPF hanno misurato la funzionalità respiratoria, le misure dello stato funzionale meritano una maggiore enfasi. Strumenti come la classificazione della New York Heart Association sono semplici, informativi e facili da ricordare. Classificazioni simili potrebbero essere adottate sia nella cura quotidiana dei pazienti con IPF sia nei futuri studi come un mezzo di stratificazione e misura dei risultati.

Inoltre è necessaria una maggiore enfasi sulla misura dei risultati valutati dal paziente (per es. la qualità di vita legata allo stato di salute). Solo pochi studi hanno valutato l'impatto di questa malattia mortale, o della sua terapia, sull'emotività del paziente, sulla sua capacità di farvi fronte e sul suo generale atteggiamento.⁵⁰⁻⁵² Per i pazienti con IPF, le proprietà psicometriche (per es. la coerenza interna di coefficienti di attendibilità nei test ripetuti) ed importanti caratteristiche di prestazione (per es. i livelli di prestazione legati a condizioni altalenanti e la sensibilità al cambiamento nel tempo) degli strumenti esistenti sono sconosciute. Tali informazioni

potrebbero aiutare i ricercatori a scegliere lo strumento più appropriato da usare nei loro studi.

Infine, identificare un valido e affidabile marcatore biologico che sia sensibile alla presenza della malattia e alla sua progressione nel tempo potrebbe alleviare la necessità di ricorrere alla biopsia diagnostica, ridurre la fiducia su esami clinici con elevata variabilità che misurano la severità della malattia, ridurre l'incertezza prognostica e potrebbe rappresentare un significativo contributo per la ricerca clinica nell'IPF e per la cura del paziente.

CONCLUSIONI

L'IPF è una forma debilitante e tipicamente fatale di IIP. Alcune terapie sono attualmente proposte per l'IPF, ma nessun regime terapeutico si è dimostrato efficace. La classificazione aggiornata delle IIP e la nuova struttura concettuale, inclusa la recente scoperta ed introduzione della NSIP, ha aperto nuove prospettive sull'IPF. Comunque, si deve usare cautela nell'interpretare i passati studi clinici sull'IPF, data l'evoluzione nella definizione della malattia. I futuri studi clinici sull'IPF dovranno utilizzare un nomenclatura precisa nel fare riferimento all'IIP, e all'IPF in particolare. Progressi importanti sono stati fatti nella caratterizzazione clinica e radiografica dell'IPF e nell'identificazione delle variabili prognostiche. Scopi della ricerca dovrebbero includere la validazione di criteri diagnostici clinicamente utili e di modelli prognostici. Nuovi promettenti terapie dovrebbero essere provate in studi randomizzati e controllati che arruolino popolazioni di pazienti ben definite e misurino risultati clinicamente rilevanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136–151
- 2 Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277–304
- 3 Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance and pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301–1315
- 4 Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136–147
- 5 Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2213–2217
- 6 Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:899–905
- 7 Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199–203
- 8 Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12:1010–1019
- 9 Travis W, Matsui K, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns; survival comparisons with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:19–33
- 10 Flaherty KR, Travis W, Colby T, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1722–1727
- 11 Katzenstein AL, Zisman D, Litzky L, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1567–1577
- 12 Coultas D, Zumwalt R, Black W, et al. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:967–972
- 13 Coultas D, Hughes M. Accuracy of mortality data for interstitial lung diseases in New Mexico, USA. *Thorax* 1996; 51:717–720
- 14 King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171–1181
- 15 Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110:278–282
- 16 Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:193–196
- 17 Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society: idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646–664
- 18 Mapel D, Samet J, Coultas D. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Chest* 1996; 110:1058–1067
- 19 Johnston I, Prescott R, Chalmers J, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52:38–44
- 20 Johnston ID, Gomm S, Kalra A. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J* 1993; 6:891–893
- 21 Raghu G, Mageo YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116:1168–1174
- 22 Peckham R, Helman D, Shorr A. Potential limitations of clinical criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [abstract]. *Chest* 2002; 122:475
- 23 MacDonald S, Rubens M, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221:600–605
- 24 Hunninghake GW, Lynch D, Galvin J, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1215–1223
- 25 Laupacis A, Sekar N, Steill I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodologic standards. *JAMA* 1997; 277:488–494

- 26 Boomars KA, Wagenaar SS, Mulder PG, et al. Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50:1087-1092
- 27 Gay S, Kazerooni E, Toews G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1063-1072
- 28 King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1025-1032
- 29 Nicholson A, Fulford L, Colby T, et al. The relationship between histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:173-177
- 30 Flaherty KR, Mumford J, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:543-548
- 31 Lama V, Flaherty KR, Toews G, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1084-1090
- 32 Wells AU, Desai S, Rubens M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:962-969
- 33 Adamson I, Young L, Bowden D. Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1988; 130:377-383
- 34 Davies H, Richeldi L, Walters E. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1
- 35 Richeldi L, Davies H, Ferrara G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1
- 36 Lynch J III, White E, Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 298-308
- 37 Carrington C, Gaensler E, Coult R, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298:801-809
- 38 Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980; 35:593-599
- 39 Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, et al. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38:349-355
- 40 Stack B, Choo-Kang F, Heard B. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27:535-542
- 41 Raghu G, Depaso W, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:291-296
- 42 Johnson M, Kwan S, Snell N, et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44:280-288
- 43 Douglas WW, Ryu JH, Bjoraker JA, et al. Colchicine versus prednisone as treatment of usual interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:201-209
- 44 Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1172-1178
- 45 Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management; Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1997; 52:38-44
- 46 Temple R, Ellenberg S. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments: part 1. Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133:455-463
- 47 Raghu G, Brown K, Bradford W, et al. A placebo-controlled trial of interferon γ 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350:125-133
- 48 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833
- 49 Lavori P, Rush A, Wisniewski S, et al. Strengthening clinical effectiveness trials: equipoise-stratified randomization. *Biol Psychiatry* 2001; 50:792-801
- 50 DeVries J, Kessels B, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17:954-961
- 51 DeVries J, Seebregts A, Drent M. Assessing health status and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: which measure should be used? *Respir Med* 2000; 94:273-278
- 52 Martinez T, Pereira C, dos Santos M, et al. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117:1627-1632

ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

4-6 maggio 2006

Napoli

Città della Scienza



Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: gp.congress@tin.it



opinioni/ipotesi

Monitoraggio emodinamico attraverso l'ecocardiografia transesofagea*

Relazione tra pressione, flusso e funzione

Jan I. Poelaert, MD, PhD, FCCP; Guido Schüpfer, MD

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:48-59)

Parole chiave: ecocardiografia; emodinamica; funzione ventricolare sinistra; monitoraggio

Abbreviazioni: onda A = onda tardiva di riempimento; CW = onda continua; $+dp/dt_{max}$ = primo massimo derivato positivo della pressione, corretto per il tempo; Ea = elastanza arteriosa; E/A rapporto tra l'onda relativa al riempimento precoce e rapido e l'onda di riempimento tardivo; onda E = onda di riempimento precoce e rapido; LA = atrio sinistro; LAP = pressione dell'atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro; LVEDA = area telediastolica del ventricolo sinistro; LVEDP = pressione telediastolica ventricolare sinistra; LVEDV = volume telediastolico del ventricolo sinistro; PCWP = pressione di incuneamento capillare polmonare; PW = onda pulsatile; PWR = forza cardiaca; RV = ventricolo destro; RVOT = canale di eiezione del ventricolo destro; SV = gittata sistolica; TDI = immagini tissutali Doppler; TEE = ecocardiografia transesofagea; VTI = integrale velocità-tempo

In ambito cardiologico, le tecniche per immagini sono fondamentali per la diagnosi ed il trattamento. L'ecocardiografia e il Doppler sono le tecniche più comunemente utilizzate. L'ecografia transtoracica è una tecnica per immagini fondamentale per la diagnosi delle malattie cardiovascolari. L'impatto

dell'ecocardiografia nei cambiamenti del trattamento e della gestione dei pazienti ospedalizzati è del 57%, anche se i cambiamenti si verificano più comunemente nei pazienti ricoverati nelle unità di rianimazione piuttosto che nei reparti internistici (54% vs 37%, rispettivamente).¹⁻² Tuttavia l'approccio transtoracico per l'ecocardiografia ha alcune limitazioni specifiche che riguardano la visualizzazione delle diverse strutture cardiache e dei grandi vasi. La Tabella 1 mostra in dettaglio i potenziali vantaggi e i problemi relativi alle due tecniche. L'ecocardiografia transesofagea (TEE) associata alle immagini Doppler ha aperto delle prospettive completamente diverse ed è diventata uno strumento affascinante ed interessante non solo per la diagnosi nella pratica clinica³ ma anche per il monitoraggio dell'emodinamica in fase operatoria, avendo un impatto decisivo sul trattamento chirurgico. Inoltre, poiché questa tecnica si può applicare direttamente al letto del malato, la TEE facilita la diagnosi ed il trattamento dell'insufficienza cardiovascolare in fase operatoria e nei pazienti in terapia intensiva.⁴

L'insufficienza circolatoria di origine cardiaca negli adulti è spesso dovuta a insufficienza ventricolare. In più del 50% dei pazienti candidati all'intervento chirurgico o ricoverati in rianimazione sono presenti problemi cardiologici. L'insufficiente funzione cardiaca, che si osserva spesso nei pazienti critici, è il più delle volte legata ad un deficit di pompa. Negli ultimi decenni sono stati ben identificati diversi fattori eziologici del deficit di pompa, come l'ischemia miocardica, la cardiopatia settica, le risposte flogistiche, l'insufficienza del ventricolo destro (RV) secondaria ad ipertensione polmonare o una combinazione di diversi fattori. La funzione del ventricolo sinistro (LV) è un parametro fondamentale in molte condizioni, anche se il ruolo del RV nei pazienti critici non dovrebbe essere sottostimato.⁵ Pertanto, la valutazione clinica della funzione cardiaca dovrebbe considerare la funzione del ventricolo sinistro e destro rispetto all'aumentata morbi-

*Dal Department of ICU (Dott. Poelaert), University Hospital, Gent, Belgio; Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin (Dott. Schüpfer), Kantonsspital, Luzern, Svizzera.

Lo studio è stato finanziato in parte da un grant dell'International Research Centre, Gent, Belgio. Jan Poelaert ha ricevuto un finanziamento dal Research Fund "Bijzonder Onderzoeksfonds" (N. B/03719) della Ghent University, Gent, Belgio (2002-2003). Manoscritto ricevuto il 9 gennaio 2004; revisione accettata il 24 agosto 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jan Poelaert, MD, PhD, FCCP, Cardiac Anaesthesia and Postoperative Cardiac Surgical ICU, Department of ICU, University Hospital, De Pintelaan 185, B9000 Gent, Belgium; e-mail: jan.poelaert@ugent.be

(CHEST 2005; 127:379-390)

Tabella 1—Indicazioni per l'ecocardiografia transtoracica e TEE

Ecocardiografia transtoracica	TEE
Screening generale- valutazione globale	Instabilità emodinamica
Valutazione emodinamica	Ecocardiografia nei pazienti ventilati (anche in posizione prona)
Esclusione di un tamponamento	Tamponamento (locale)
Edema polmonare	Cardiochirurgia: monitoraggio emodinamico intraoperatorio e postoperatorio Chirurgia non cardiaca: monitoraggio intraoperatorio
Sovraccarico ventricolare dx acuto (embolia polmonare, ipertensione polmonare)	Sovraccarico ventricolare destro acuto con ipossiemia
Trauma toracico (paziente non ventilato)	Trauma toracico (paziente ventilato)
Controindicazioni alla TEE	Diagnosi/esclusione di dissezione aortica; diagnosi/esclusione di endocardite; esclusione di trombi dell'atrio sinistro

lità e mortalità. La valutazione precoce della disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro attraverso sistemi di monitoraggio sensibili è fondamentale, soprattutto quando si verifica un rapido spostamento dei fluidi come succede nei pazienti ipovolemici o in stato di shock.

L'attività sistolica del LV è determinata dai seguenti tre fattori fondamentali: 1) la legge di Frank-Starling, per la quale è necessario misurare le pressioni ed i volumi; 2) la contrattilità, indipendentemente dalle condizioni del carico e 3) la frequenza cardiaca. La valutazione della contrattilità ventricolare deve essere fatta indipendentemente dalla condizione di carico. Per descrivere lo stato emodinamico di un paziente la maggior parte dei clinici utilizza routinariamente un'analisi delle pressioni piuttosto che la determinazione dei volumi. Tuttavia le pressioni forniscono solo una valutazione approssimativa dei determinanti fisiologicamente importanti della funzione ventricolare, in particolare della contrattilità, del pre-carico e del post-carico. Diverse revisioni⁶⁻⁸ hanno già evidenziato l'eleganza con cui la TEE fornisce dati in tal senso. Clinicamente, la pressione ed il flusso sembrano essere le caratteristiche più importanti. Da questi due parametri sono state derivate numerose variabili che descrivano più dettagliatamente l'emodinamica del cuore sinistro e del circolo periferico. L'interazione tra pressione e flusso è una caratteristica importante della funzione

cardiaca e della dinamica circolatoria, ed è più precisa rispetto alla misurazione di un solo parametro. La relazione tra il flusso stimato con l'ecocardiografia e le relative misurazioni della pressione e dell'energia generata dal LV, che pompa sangue nel sistema circolatorio, saranno l'oggetto di questa revisione.

PRESSIONE E FLUSSO

Nella pratica clinica giornaliera vengono adoperati diversi valori di pressioni per indicare il pre-carico ventricolare. In questo paragrafo descriveremo la relazione tra i vari valori di pressione comunemente usati ed i flussi intra-cardiaci. Per ottenere misurazioni rilevanti del flusso è stata usata l'ecocardiografia doppler. Quando un raggio ultrasonico colpisce un oggetto in movimento (ad es. un RBC in movimento), la frequenza del suono riflesso è alterata. Questo fenomeno è noto come effetto Doppler (Christian Doppler, 1842). L'ecocardiografia Doppler mostra i dati relativi alla velocità, derivati dalla misurazione dello spostamento di frequenza, sotto forma di spettro. I movimenti dell'RBC verso il trasduttore appaiono sopra la linea dello zero, mentre i segnali negativi mostrano i movimenti di allontanamento dell'RBC dal trasduttore. Quando si interpretano i segnali Doppler e le forme dell'onda devono essere considerati i seguenti principi generali:⁹

1. Il segnale Doppler deve essere allineato con la direzione stimata del flusso sanguigno. L'angolo dell'intercetta deve essere minore di 20°. Angoli più ampi inducono un errore inaccettabile. Per correggere questo errore deve essere considerato il coseno dell'angolo di intercettazione nel calcolare il valore reale della velocità. Ad un angolo di 60° la velocità trasmessa corrisponderà alla metà della velocità reale, che rappresenta un valore importante nella pratica clinica.
2. Il Doppler ad onda continua (CW) deve essere usato ogni volta che ci si trova in presenza di alte velocità. Il Doppler ad onde pulsanti (PW) può indurre una sottostima della velocità del flusso. Questo è dovuto alle caratteristiche fisiche delle due tecniche. Il Doppler CW (con un cristallo di trasmissione ed uno di ricevimento) misura tutte le velocità nell'asse del raggio, senza limitazioni nell'analizzare le alte velocità. Ciò nonostante il Doppler CW manca della risoluzione spaziale necessaria per stimare la profondità precisa alla quale la misurazione viene ottenuta. Il Doppler PW è caratterizzato da un cristallo che invia e riceve segnali consecutivamente, ritardando considerabilmente il processo di misurazione della velocità Doppler. Ciò consente una precisa determinazione della localizza-

zione della fonte dello spostamento di frequenza, ma limita anche immediatamente il range delle velocità che possono essere misurate. Ciò può essere spiegato nel seguente modo:

- La profondità della finestra di campionamento. Più lontano è la sede del campionamento più lungo sarà il tempo di attesa a causa della consecutività dell'azione dei cristalli di trasmissione e dei cristalli di ricezione.
 - Il segnale Doppler PW è ottenuto alla frequenza della ripetizione del segnale il quale si avvicina alla frequenza di spostamento dell'effetto Doppler.
 - Considerando la fisica del Doppler, il trasduttore deve campionare con una velocità doppia con un sensore di 5 MHz, rispetto a un sensore di 2,5 Mhz, per misurare lo stesso spostamento Doppler. Pertanto, con la stessa frequenza di ripetizione del segnale, la velocità massima registrabile dal Doppler con un sensore di 2,5 Mhz è il doppio della velocità registrabile con un sensore di 5 Mhz. Questo fenomeno implica che un sensore di 5 Mhz controllerà più strati superficiali del tessuto rispetto ad un sensore di 2,5 Mhz.
3. Il volume da campionare deve trovarsi al centro del vaso in modo da diminuire potenziali turbolenze.
 4. L'ecocardiografia con Doppler PW non è utile quando è presente un gradiente pressorio attraverso una valvola o quando bisogna valutare una stenosi sub-valvolare. In queste circostanze deve essere utilizzata l'ecocardiografia con doppio CW.

L'ecocardiografia non rappresenta solo un valido strumento per valutare la funzione ventricolare globale, ma rappresenta anche una tecnica ben riconosciuta per valutare la funzione ventricolare regionale nei pazienti con potenziali malattie cardiache. Per molti anni l'ecocardiografia di routine ha permesso solo la visualizzazione della disfunzione regionale. L'interpretazione dell'ispessimento del miocardio e del movimento dell'endocardio richiede un osservatore esperto, il metodo è soggettivo e non è utile nella ricerca. L'eco-color Doppler (TDI) è stato introdotto alcuni anni fa e permette di valutare gli spostamenti Doppler a bassa velocità e ad alta ampiezza e permette di mostrare in tempo reale le velocità dei tessuti.¹⁰⁻¹¹ Questa tecnica permette di delineare in maniera non invasiva le velocità del miocardio nel cuore umano¹¹⁻¹² a livello di un segmento della parete miocardica¹³ o della valvola mitralica. Inoltre, sia la funzione diastolica che la funzione diastolica regionale possono essere derivate dal pattern Doppler del movimento della parete miocardica.¹⁴⁻¹⁵

Pressioni di riempimento del cuore sinistro

L'ecocardiografia permette la stima indiretta delle pressioni di riempimento del LV in molti modi, utilizzando l'ecocardiografia doppler¹⁶⁻¹⁸ e l'ecocardiografia bidimensionale.¹⁸⁻²⁰ Nei pazienti con funzione cardiaca normale la pressione telediastolica del LV (LVEDP) è direttamente correlata al volume telediastolico del LV (LVEDV). Clinicamente tuttavia nei pazienti con ridotta compliance ventricolare la relazione tra pressione e volume è difficile da determinare, in particolare in presenza di ischemia miocardica o tamponamento,²¹ sebbene in teoria le curve pressione-volume permettano di determinare la compliance del LV. La valutazione diretta dei volumi ventricolari per stimare il pre-carico è superiore alle misurazioni delle pressioni a causa dell'importante interferenza della compliance ventricolare. Numerosi fattori interferiscono con questa relazione come l'alterata compliance durante ischemia miocardica, la stimolazione inotropica e l'alterazione delle pressioni intratoraciche.

Utilizzando l'ecografia bidimensionale la posizione dell'assetto interatriale e la sua curvatura riflettono la relazione tra le pressioni atriali destra e sinistra (LAP).²² Pertanto possono essere valutate le relative differenze di pressione tra l'atrio destro e quello sinistro. Può essere grossolanamente stimato inoltre lo stato di riempimento. In particolare il movimento del setto interatriale durante il ciclo cardiaco suggerisce la differenza di pressione tra l'atrio destro e quello sinistro.²² Nei pazienti con ipovolemia questo movimento è aumentato. La stima del pre-carico dell'RD e dell'LD attraverso il posizionamento del setto interatriale non può essere effettuata nelle seguenti situazioni:

- Presenza di rigurgito tricuspide con conseguente spostamento del setto verso l'atrio sinistro;
- Rigurgito mitralico acuto nel quale c'è un aumentato movimento del setto;
- Stenosi della mitrale o rigurgito mitralico cronico, come nell'insufficienza severa del ventricolo sinistro, nella quale l'ampiezza del setto è diminuita. Questa è un'informazione importante perché fornisce notizie importanti sulla durata della malattia diagnosticata.

L'ecocardiografia Doppler fornisce una buona stima delle pressioni di riempimento del cuore sinistro usando il flusso trans-mitralico, il picco di flusso di rigurgito, il pattern di flusso nel circolo venoso polmonare e le immagini Doppler miocardiche. Il flusso transmitralico, ottenuto in una visione a quattro camere, è direttamente correlato al riempimento del ventricolo sinistro ed è controllato dal gradiente pressorio transmitralico. Il pattern di riempimento normale è mostrato in un tracciato bifasico con

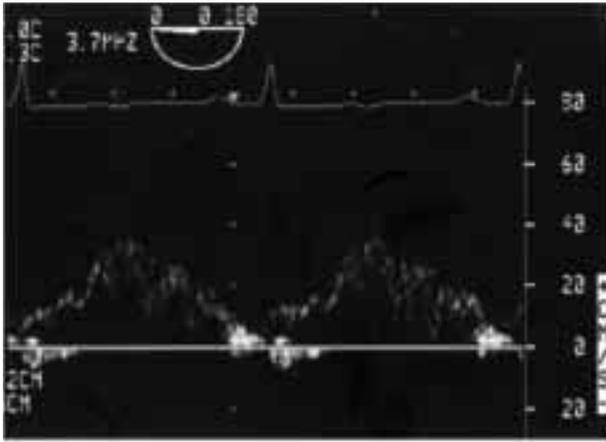


FIGURA 1. Doppler di un flusso transmitralico normale. Si osserva l'onda di contrazione atriale che segue l'onda E.

un'onda precoce di riempimento rapido (onda E) seguita da un periodo con flusso minimo o assente (Fig. 1). Alla fine, segue l'onda tardiva di riempimento (onda A) causata dalla contrazione atriale. Entrambi le velocità dei flussi delle rispettive onde e gli integrali dei corrispondenti tempi di velocità sono importanti caratteristiche del riempimento dell'LV.⁹ Un altro parametro facilmente calcolabile è il rapporto dei picchi di flusso [ossia il rapporto dell'onda E sull'onda A (E/A)]. Un normale rapporto della velocità di flusso è nel range compreso tra 0,75 ed 1,40. Il rapporto E/A dipende fortemente dall'età; con l'aumentare dell'età la velocità dell'onda E diminuisce in favore dell'onda tardiva A. È importante ricordare che le varie velocità Doppler sono il risultato di diverse caratteristiche fisiologiche come la compliance ed il rilassamento dell'LV, la compliance dell'atrio sinistro (LA), l'area della valvola mitralica e la pressione dell'LA (LAP). Inoltre la ventilazione meccanica,²³ così come i costringimenti esterni (trombi nel sacco pericardico, irrigidimento del pericardio o ventilazione ad alta pressione di fine respirazione con potenziale compressione cardiaca), possono alterare il riempimento ventricolare. A causa di questi fattori confondenti è chiaro che non esiste una correlazione tra la velocità di riempimento precoce e la pressione di riempimento sinistra (LAP). Se la LAP è bassa nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, la velocità dell'onda E, così come il rapporto E/A, sono bassi. Con la progressione dello scompenso cardiaco in questi pazienti la velocità dell'onda E aumenterà e il rapporto E/A sarà maggiore di 1. L'onda E con velocità più alta avrà un tempo di decelerazione più breve, che riflette una diminuita compliance del ventricolo, che evolve verso un pattern restrittivo ($E > A$),²⁴ ed un ventricolo sinistro rigido con un rapido ed impor-

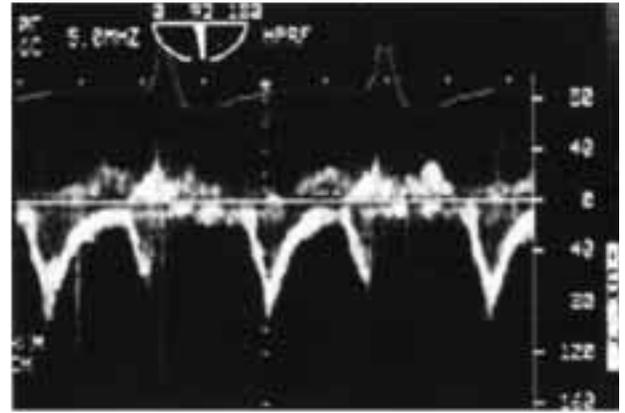


FIGURA 2. Doppler venoso polmonare normale. Si osserva una contrazione inversa che precede un'ampia onda di flusso sistolica. L'onda di flusso sistolica, talvolta bifasica, è seguita dall'onda diastolica.

tante aumento delle pressioni ventricolari con piccole quantità di sangue.

Quando è presente, il rigurgito mitralico può essere usato per stimare il riempimento del ventricolo. L'ecocardiografia Doppler permette la stima della LAP usando l'equazione di Bernoulli modificata come descritto in questa formula¹⁷:

$$LAP = RRAO - (4 V^2_{TMF})$$

nella quale RRAO è la pressione sistolica aortica e V^2_{TMF} è il picco di rigurgito transmitralico. Questo metodo è basato sull'assunzione che non c'è gradiente pressorio tra il ventricolo e l'aorta ascendente.

Il pattern di flusso venoso polmonare (Fig. 2) rimane la terza possibilità per stimare le pressioni di riempimento sinistre.²⁵ L'onda di flusso sistolico è frequentemente bifasica quando ci troviamo in uno stato di basso riempimento. Il cambiamento nella velocità di flusso sistolico nella vena polmonare è direttamente correlato ai cambiamenti nella gettata cardiaca. Il rapporto dell'integrale tempo-velocità sistolici e la somma di entrambi gli integrali tempo-velocità sistolici e diastolici correlano più fortemente ($r = -0,88$)¹⁶ quando la durata dell'onda di flusso polmonare (onda a) è superiore all'onda di flusso transmitralico. Si pensa solitamente che questo sia un segnale di adeguata pressione di riempimento.²⁵ Un rapporto di flusso sistolico/diastolico $< 0,4$ riflette pressioni di riempimento ventricolare marcatamente aumentate. Questo è dovuto principalmente ad una ridotta compliance di LA.²⁶ Questo studio dimostra anche che la LVEDP è il principale determinante della velocità sistolica a livello polmonare. Un fattore di interferenza minore è la funzione ventricolare sistolica. Per stimare la LVEDP dovrebbe essere d'aiuto un pattern Doppler del cir-

colo venoso polmonare ottenuto in uno degli orifizi interni delle vene polmonari. Un rapporto delle velocità delle onde di flusso sistolica/diastolica $< 0,4$ è suggestivo di un'aumentata LVEDP.²⁷ Un'altra importante caratteristica è il rapporto della durata dell'onda del flusso atriale inverso a livello delle vene polmonari e l'onda di contrazione atriale a livello della valvola mitralica. La differenza tra la durata del flusso inverso atriale e la durata dell'onda del flusso atriale è indipendente dall'età e pertanto può essere usata come un indice affidabile di LVEDP, anche nei pazienti più anziani. La durata di un'onda α inversa che supera la durata dell'onda interna atriale predice una LVEDP > 15 mmHg. Non è stata trovata alcuna correlazione tra questo indice e la LAP, suggerendo che questo indice è una misura della compliance diastolica tardiva del ventricolo sinistro.²⁸ È stata dimostrata una correlazione significativa tra l'integrale velocità-tempo sistolici nella vena polmonare (VTI, area sotto la curva del segnale Doppler) e l'onda atriale VTI, suggerendo una relazione tra il riempimento e lo svuotamento atriale. La pressione telediastolica ventricolare sinistra rappresenta il principale determinante della velocità sistolica nel pattern Doppler della vena polmonare.^{18,26} Nella pratica clinica tutti e tre i metodi Doppler vengono usati consecutivamente.

L'onda di flusso sistolica nel pattern Doppler della vena polmonare è preceduta da una piccola onda di contrazione atriale.²⁵ L'onda sistolica qualche volta mostra due picchi che sono legati a rilasciamento atriale e mitralico, rispettivamente.²⁵ L'onda di flusso sistolica è seguita da un'onda di flusso diastolico, la pressione di incuneamento dei capillari polmonari (PCWP) correla meglio con la velocità atriale inversa ($r = 0,81$).²⁵ In uno studio²⁹ su pazienti con infarto del miocardio è stato dimostrato che la PCWP correlava negativamente con il tempo di decelerazione del pattern Doppler della vena polmonare in diastole ($r = -0,89$), con una sensibilità e specificità di questa misura < 160 ms nel predire una PCWP > 18 mm Hg, del 97% e 96%, rispettivamente.²⁹

Nel 1998 Nagueh e coll.³⁰ hanno dimostrato che le pressioni di riempimento sinistre possono essere stimate abbastanza accuratamente utilizzando le immagini del Doppler miocardico (TDI). Il TDI valuta la velocità del miocardio in movimento e pertanto valuta gli spostamenti di fase dei segnali ad ultrasuoni riflessi dai tessuti miocardici. Le velocità sono molto più basse (da < 10 a 15 cm/s) rispetto alle velocità del flusso sanguigno. L'ampiezza dell'onda ultrasonica riflessa è più alta (40 decibel). Questi due cambiamenti fanno sì che siano necessari degli aggiustamenti per l'interpretazione dei risultati.

Pertanto, il TDI funziona come un filtro di alto passaggio, permettendo la misurazione delle velocità

basse. Il setting del Doppler viene aggiustato per un limite Nyquist di 20 cm/s con il filtro più basso ed un guadagno minimo. Inoltre, il TDI ha anche delle caratteristiche che permettono di migliorare la sua potenza per essere usato nei pazienti critici come segue: il TDI è basato sullo spostamento della frequenza piuttosto che sull'ampiezza dei segnali; il TDI usa frequenze di trasmissione più basse, permettendo una migliore penetrazione nel tessuto; il TDI ha una risoluzione temporale favorevole.

La velocità diastolica misurata con TDI (e l'elastanza arteriosa [Ea]) si comporta come un indice indipendente dal carico di rilasciamento ventricolare sinistro. Il rapporto tra onda E ed Ea ha mostrato la correlazione più forte con la PCWP ($r = 0,86$),³¹ indipendentemente dal pattern e dalla frazione di eiezione. Mentre l'onda E è dipendente dal carico, l'Ea ottenuta col TDI, si comporta come un indice di rilasciamento ventricolare indipendente dal carico. In 100 pazienti è stata descritta una relazione tra il rapporto onda E/Ea e la PCWP ($r = 0,86$)³⁰ indipendentemente dal pattern e dalla frazione di eiezione, anche se questo non è stato confermato.³²

Stima del pre-carico

La TEE fornisce buoni parametri qualitativi e quantitativi per stimare il pre-carico in pazienti con funzione ventricolare normale o alterata. In un paziente in rianimazione adeguatamente sedato la presenza di un ventricolo iperdinamico, in assenza di farmaci inotropi, potrebbe essere un segno di ipovolemia.³³ Inoltre, la presenza di pareti che collabiscono, con una potenziale obliterazione del canale di deflusso, è suggestiva di scarso riempimento.³³

La valutazione del volume del ventricolo sinistro viene effettuata tracciando il confine endocardico di fine diastole in una finestra a metà dell'esofago su un piano longitudinale.³⁴ Il software usato nell'ecocardiografo per calcolare il volume usa i metodi dei dischi (la regola di Simpson), che è una tecnica ben validata, in grado di fornire risultati molto accurati negli adulti e nei bambini.³⁵ Una stima quantitativa può essere effettuata in diversi modi usando l'ecocardiografia bidimensionale. L'area telediastolica del ventricolo sinistro (LVEDA), misurata per definizione a livello della papilla media del ventricolo, correla bene con gli analoghi volumetrici.³⁶ In particolare, i cambiamenti di LVEDA riflettono strettamente i cambiamenti in LVEDV. L'indice LVEDA è molto suggestivo di uno scarso riempimento del ventricolo sinistro indicando una superficie $< 5,5$ cm²/m².³⁷ Altri autori hanno descritto in pazienti con funzione ventricolare normale durante una ipovolemia graduale un declino lineare di LVEDA di 0,3 cm² per percentuale di sangue perso.³⁸⁻³⁹ È stata

dimostrata una buona correlazione ($r = 0,87$) fra i cambiamenti nell'indice LVEDA e il volume ematico intra-toracico, misurato con la tecnica delle diluizione nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, sebbene nessun parametro correlasse (evidentemente) con la PCWP.⁴⁰

Sono stati evidenziati diversi problemi e limitazioni dell'LVEDA. Quando sono presenti delle anomalie segmentali di movimento della parete l'uso di LVEDA per misurare il pre-carico è limitato. Inoltre, la regione apicale del ventricolo sinistro è più soggetta ad anomalie segmentali di movimento rispetto alla base.⁴¹ In questo caso, devono essere considerati i metodi di ecocardiografia Doppler e la variazione nelle massime velocità Doppler indotte dalla respirazione.⁴² I dati ecocardiografici ottenuti da un singolo piano difficilmente forniscono informazioni sullo stato del riempimento.

Tuttavia usando una finestra ad asse corto per ottenere la LVEDA, una finestra a metà dell'esofago permette la visione dell'asse longitudinale del ventricolo sinistro. La determinazione del volume del ventricolo può essere effettuata utilizzando la regola di Simpson. Il ventricolo sinistro è diviso in 20 dischi ellissoidali di uguale altezza ma di diametri diversi; la somma dei rispettivi volumi dei dischi permette il

calcolo del volume ventricolare totale. Questa tecnica è stata validata con l'angiografia.

Negli ultimi anni il termine "risposta dei fluidi" è stato proposto come un'importante stima dell'ottimizzazione del pre-carico (Fig. 3). Utilizzando metodi che sono simili alla variazione respiratoria della pressione sistolica⁴³ e alla variazione della gittata sistolica,⁴⁴ che correla bene con una risposta positiva dei fluidi, Slamah e coll.⁴² hanno dimostrato il valore della misurazione del flusso attraverso la valvola aortica nella valutazione della variazione della velocità di flusso con le variazioni cicliche delle pressione intratoracica. Il VTI a quel livello diminuisce progressivamente in stretta relazione con una graduata e controllata perdita ematica effettuata nei modelli animali sperimentali. Le variazioni respiratorie di VTI rappresentano un indice sensibile della risposta dei fluidi, in accordo con la dimostrazione di una variazione della pressione sistolica, una variazione della gittata sistolica (SV) e una variazione della pressione pulsante.

FLUSSO E FUNZIONE

Per descrivere la funzione ventricolare globale sono stati proposti molteplici indici. Sono stati consi-

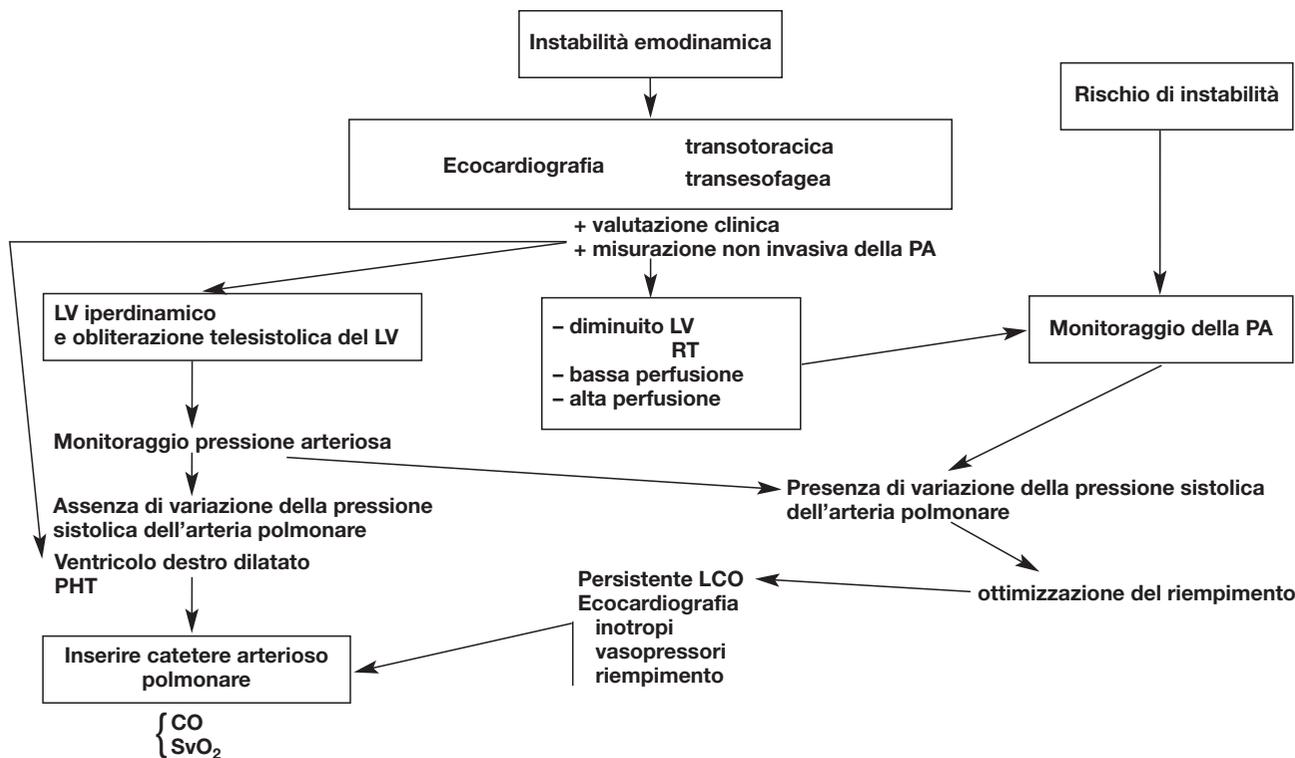


FIGURA 3. Approccio clinico al monitoraggio emodinamico. PA = pressione arteriosa; CO = gittata cardiaca; PHT = ipertensione polmonare; LCO = gittata cardiaca bassa; SvO₂ = saturazione venosa mista di ossigeno.

derati parametri che dipendono dal carico e parametri indipendenti dal carico.⁴⁵ La frazione di eiezione è un classico esempio di parametro che descrive la funzione ventricolare globale dipendente dal carico.⁴⁶ Tuttavia nella discussione sul flusso e la funzione, la frazione di eiezione o, in termini ecocardiografici, la contrazione dell'area della frazione, non sarà trattata.

Con la TEE e l'ecografia Doppler è facile stimare le caratteristiche dipendenti dal carico come la SV, la gittata cardiaca e il primo derivato massimo positivo della pressione corretto per il tempo ($+ dP/dT_{max}$). La valutazione della SV include la misurazione del flusso e la determinazione dell'area attraversata dal flusso. L'area attraverso la quale il flusso si propaga è un aspetto della determinazione della gittata sistolica. Devono essere misurati o il diametro di una certa locazione o preferibilmente l'effettiva area di superficie misurata nel tempo. Sono state usate diverse localizzazioni: canale di deflusso del ventricolo destro (RVOT) e arteria polmonare;⁴⁷⁻⁴⁹ valvola mitralica; canale di deflusso del ventricolo sinistro a livello della valvola aortica.⁵⁰⁻⁵² Appare chiaro dai primi studi⁵³ che qualche volta il diametro dell'arteria polmonare è difficile da misurare e questo spiega il coefficiente di correlazione più basso. Tuttavia,



FIGURA 4. Una visione transgastrica profonda sul piano trasversale ottenuta introducendo la sonda profondamente nello stomaco con anteflessione massima e flessione laterale a sinistra. Questa finestra permette la valutazione funzionale della valvola aortica, poiché l'angolo di intercettazione tra il segnale Doppler e il flusso ematico è piccolo o assente. MD = valvola mitrale; AA = aorta ascendente.

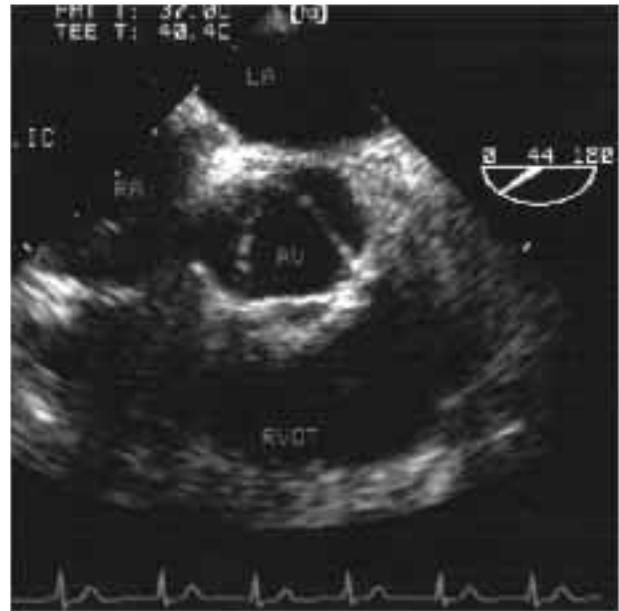


FIGURA 5. La valvola aortica (AV) con le tre cuspidi è visualizzata a livello del mediastino superiore in un piano intermedio. Questa finestra permette la misura dell'area effettiva della valvola aortica nel tempo. RA = atrio destro.

usare un volume di campionamento posto a livello del tratto medio dell'arteria polmonare è un sistema facile ed elegante per valutare il ventricolo sinistro.⁵³ Un certo allenamento permette anche la valutazione del ventricolo destro nella RVOT da una finestra trans-gastrica profonda.⁵⁴ Il diametro della valvola mitralica è difficile da misurare poiché l'anulus non è circolare e cambia durante il ciclo cardiaco, non permettendo l'uso della valvola mitralica per la misurazione del ventricolo destro.⁵⁵ La misurazione del flusso attraverso la valvola aortica rappresenta una terza possibilità.⁵⁶ Per permettere la misurazione del diametro della valvola aortica bisogna ottenere una sezione longitudinale a metà dell'esofago (Fig. 4). È stato dimostrato che la misurazione nel tempo dell'effettiva superficie aortica ha

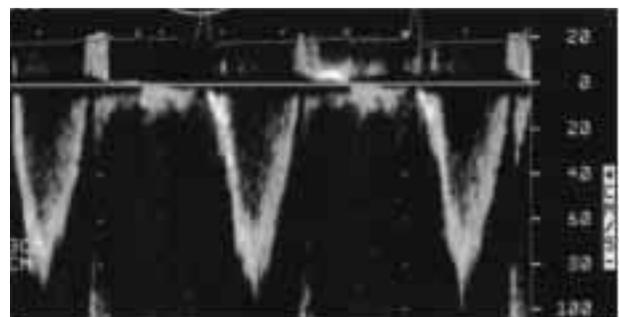


FIGURA 6. Doppler continuo che permette la valutazione del flusso attraverso la valvola aortica.

un'estrema accuratezza.^{50,51} Questo metodo può essere applicato posizionando il trasduttore a metà dell'esofago ruotando il sensore multipiano da 25° a 40° (Fig. 5). Nella pratica clinica routinaria tuttavia viene effettuato più facilmente il metodo della misurazione dei diametri con una precisione più bassa ma accettabile.^{52,57-59}

Il flusso è ottenuto attraverso la misurazione dell'area sotto la curva dell'onda Doppler. Ciò fornisce informazioni sul VTI (in cm) (Fig. 6). Il VTI fornisce la distanza alla quale un RDC è proiettato avanti durante un ciclo cardiaco ed è pertanto direttamente correlato alla funzione sistolica del ventricolo sinistro o destro, dipendendo dalla localizzazione del volume campionato. Pertanto, la SV può essere calcolata mediante le seguenti formule:

$$SV = VTI * AVA$$

quando si sceglie il metodo della superficie effettiva della valvola aortica (AVA) misurata nel tempo. Questo metodo è il più accurato.

$$SV = VTI * 0,78 * D^2$$

quando si sceglie il metodo di misurazione del diametro (D). Nella pratica clinica il metodo di misurazione del diametro a livello dell'arteria polmonare o della valvola aortica fornisce una stima adeguata della SV.

Quando è presente stenosi aortica il segnale Doppler CW mostra un'immagine caratteristica con due densità di flusso.⁶⁰ Il VTI della parte più intensa rappresenta la SV, mentre il contorno esterno mostra la velocità del picco che permette il calcolo del gradiente pressorio a livello della valvola aortica utilizzando l'equazione di Bernoulli modificata. Questa tecnica non può essere usata quando è presente un rigurgito aortico significativo.

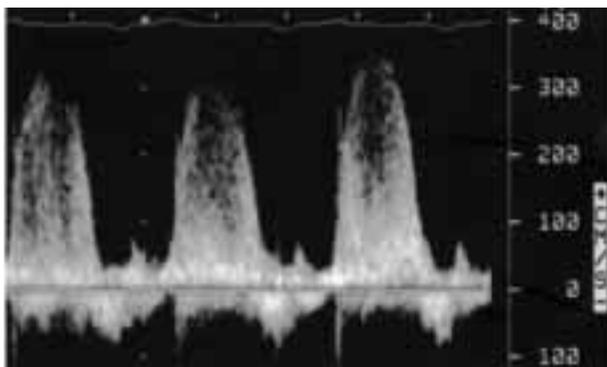


FIGURA 7. Misurazione della differenza di tempo tra la velocità di rigurgito transmitralico di 100 cm/s e quella di 300 cm/s. Questa differenza di tempo permette il calcolo del +dP/dTmax.

La tecnica di calcolo del flusso è utilizzata anche in presenza di shunt intracardiaci (difetto settale atriale). Il VTI calcolato da RVOT (inclusa la misurazione del diametro dell'anulus polmonare) può essere paragonato con il VTI ottenuto dall'analisi del flusso nel canale di deflusso del ventricolo sinistro, per calcolare il flusso attraverso lo shunt.⁶¹

Il +dP/dTmax è un altro parametro flusso-derivato, dipendente dal carico, per descrivere la funzione ventricolare sinistra (Fig. 6).⁶² La stima del +dP/dTmax, quando la pressione media sale, con l'ecocardiografia Doppler rivela una perdita nella valvola mitrale o aortica. A livello della valvola mitralica il +dP/dTmax è calcolato usando l'equazione di Bernoulli modificata.⁶³ Se il cambiamento nel gradiente pressorio viene misurato dal tratto ascendente dell'onda del flusso di carico rigurgitante a livelli di velocità compresi tra 1 ms e 3 ms (Fig. 7), il cambiamento nel gradiente pressorio ventricolo-atriale è calcolato come $4(1)^2 + 4(3)^2 = 32$. Un cambiamento corrispondente al gradiente pressorio ventricolo-atriale sinistro di 4 e 36 mmHg può essere misurato con l'ecocardiografia Doppler. Con questo metodo si assume che non esiste alcun gradiente attraverso la valvola mitralica. Un valore normale di +dP/dTmax è compreso tra 800 e 1200 mmHg/s. Analoghe misurazioni possono essere effettuate dalla branca discendente dell'onda di flusso di rigurgito aortico in una finestra transgastrica profonda utilizzando un Doppler CW che fornisce un +dP/dTmax Doppler-derivato.⁶⁴ Sebbene facilmente applicabile, la tecnica Doppler può facilmente sottostimare il reale dP-dTmax.

PRESSIONE, FLUSSO E FUNZIONE

Nella pratica clinica, la pressione arteriosa e la morfologia della traccia rappresentano i capisaldi del monitoraggio emodinamico. Sebbene questo tracciato offra notevoli informazioni sulla SV, sulla contrattilità e sulle condizioni di carico del cuore sinistro, tutte le stime sono effettuate ad occhio. Alcuni autori hanno cercato altre variabili che potrebbero però essere difficili da ottenere. Molti anni fa era stata considerata la massima elastanza del ventricolo sinistro, la linea che connette tutti i punti telesistolici nel diagramma pressione-volume.⁶⁵ Malgrado siano stati proposti miglioramenti significativi per usare questa variabile come parametro clinico,⁶⁶ sono stati identificati diversi problemi che limitano notevolmente l'utilità di questa tecnica.

Un altro parametro clinico è derivato dall'energia idraulica. La forza idraulica si basa sul fatto che il cuore è una pompa usata per fare circolare il sangue nel circolo polmonare e sistemico. Il muscolo car-

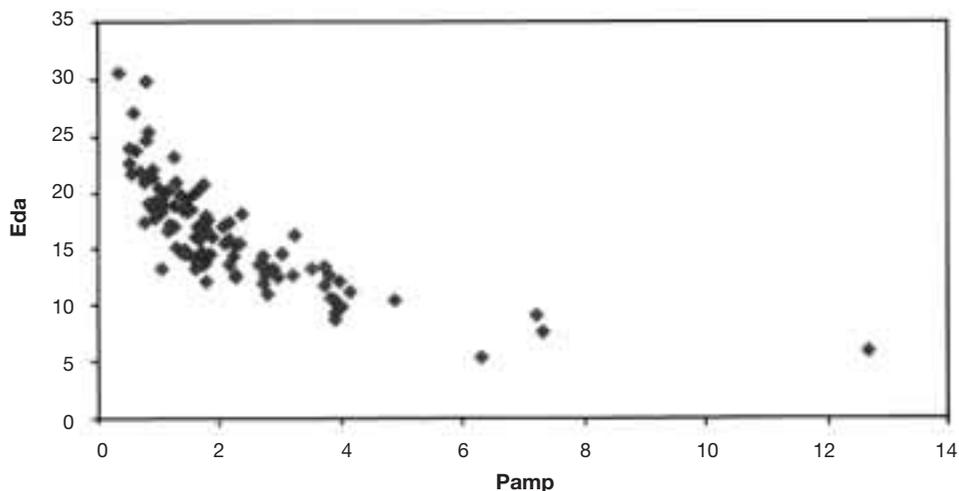


FIGURA 8. Relazione tra LVEDV e forza massima aggiustata per il pre-carico (PAMP) in un gruppo di pazienti sottoposti a intervento sulle arterie coronarie. Più scarsa è la contrattilità più il ventricolo utilizza la sua riserva di pre-carico secondo il meccanismo di Frank-Starling. Statistica di regressione con stima della curva. Eda = Volume telediastolico.

diaco fornisce l'energia necessaria per questa circolazione, disperdendo più energia quando il sangue si sposta nei vasi più piccoli. Lo sforzo effettuato dal ventricolo per pompare il sangue e per superarne l'inerzia non è altro che il lavoro ventricolare. La forza cardiaca idraulica, il lavoro nell'unità di tempo, è il prodotto dell'output cardiaco e della sua pressione nel sistema arterioso.⁶⁷⁻⁷⁰ La forza cardiaca aumenta proporzionalmente al carico di lavoro effettuato e rappresenta la portata alla quale il ventricolo effettua lavoro esterno.⁷¹ La forza cardiaca (PWR) rappresenta il miglior indice della performance ottenuta in un singolo ciclo cardiaco per controbilanciare la richiesta imposta dai tessuti metabolizzanti della pompa cardiaca. Nei pazienti con insufficienza cardiaca la misurazione della PWR a riposo e dopo stimolazione inotropica fornisce notizie sulla riserva energetica cardiaca.⁷²

In assenza di rigurgito mitralico il cambiamento del volume ventricolare durante la sistole eguaglia il flusso volumetrico aortico; pertanto, la PWR può essere descritta come segue:

$$PWR = PLV * FAO$$

dove PLV è la pressione istantanea del ventricolo sinistro e FAO è il flusso aortico istantaneo. Il prodotto raggiunge il suo massimo dopo l'ottenimento del picco di flusso e prima del picco presso rio aortico.⁸ In questa fase la pressione aortica e quella ventricolare sono simili. Pertanto, la determinazione dei diversi fattori che formano la PWR è in questo modo molto facilitata. Poiché i vari parametri del

flusso volumetrico sono ottenuti facilmente, la formula può essere riscritta come segue:

$$PWR_{max} = PAO * VAO_{max} * AVA * 1,333 * 10^{-4}$$

dove PAO è la pressione aortica istantanea, VAO_{max} è la velocità di flusso aortico massimo istantaneo, AVA è l'area della valvola aortica misurata nel tempo e PWR_{max} è il PWR massimo (in Watt). Nelle condizioni cliniche, la pressione aortica istantanea rappresenta la pressione arteriosa nel momento in cui il prodotto della pressione per il flusso è al massimo.

L'interesse clinico per il parametro PWR è elevato, tenendo in considerazione vari criteri come l'integrità del cuore in relazione alla circolazione, responsabile della capacità di generare pressione e flusso del muscolo cardiaco in condizioni fisiologiche e patologiche.⁷⁰ Inoltre, la PWR può essere calcolata con la tecnica del singolo battito, senza manipolazioni delle condizioni di carico,⁸ che è utile anche nei pazienti con fibrillazione atriale.⁷³ È stato dimostrato che esiste una stretta relazione tra la forza massima aggiustata per il pre-carico e l'elasticità ventricolare massima.⁷³

La PWR mostra una grande stabilità rispetto ai cambiamenti del post-carico ma è molto sensibile ai cambiamenti del pre-carico, per questo molti autori hanno proposto la correzione della PWR con il quadrato della LVEDV,^{71,74} il diametro telediastolico del ventricolo sinistro⁷⁵ o la LVEDA.^{8,71} Una stretta correlazione tra la LVEDV, come indicatore di pre-carico e il rapporto massimo PWR/LVEDA,² come

misura della contrattilità miocardica, è mostrata nella Figura 8. Questo grafico mostra chiaramente come i ventricoli con scarsa performance dipendano maggiormente dal precarico per mantenere le loro funzioni.

L'abilità della PWR di caratterizzare la contrattilità ventricolare globale, è inferiore a pressioni e volumi che vanno al di là dei valori fisiologici. Ciò perché dipende dalla intercetta del diagramma della massima forza aggiustato per il pre-carico rispetto alla LVEDV.⁷⁶ Questo implica certe limitazioni nella misurazione della forza per esempio nei pazienti con ipertensione o ipotensione severa. Questo metodo non può essere usato nei pazienti con rigurgito mitralico severo o con difetti della valvola aortica.

CONSEGUENZE PER LA PRATICA GIORNALIERA

L'ecocardiografia permette un approccio razionale al problema dell'ipotensione. Come già detto⁷ la base di ciascun tipo di esame (transtoracico o transesofageo) deve essere una visione ad asse corto del ventricolo sinistro, perché questa immagine fornisce informazioni su tre aspetti fondamentali: 1) contrattilità globale; 2) presenza di difetti circoscritti di movimento delle pareti; 3) prima indicazione dello stato di volemia. Se la contrattilità è normale devono essere considerate tutte le altre cause di ipotensione (sepsi, vasoplegia e problemi tecnici). Se l'ipotensione è associata ad una ridotta funzione globale del ventricolo sinistro, un ecocardiogramma completo dovrebbe rivelare la causa dell'instabilità dinamica. Inoltre alcune semplici caratteristiche emodinamiche possono essere misurate e stimate per ottenere un quadro globale. La contrattilità, il pre-carico ed il post-carico possano essere stimati in maniera affidabile. Nella Figura 3 abbiamo proposto uno schema pratico che può essere usato per il problema dell'ipotensione e che permette una rapida ed adeguata gestione del problema. In un altro studio,⁷⁷ l'importanza di una rapida e decisiva gestione dell'instabilità dinamica e dell'ipotensione è stata dimostrata di nuovo. Dopo l'interpretazione di questi dati si può iniziare subito il trattamento. Per il monitoraggio continuo della gittata cardiaca e della saturazione di ossigeno del sangue venoso misto c'è abbastanza tempo per inserire in seguito un catetere nell'arteria polmonare.

CONCLUSIONI

Gli obiettivi del controllo emodinamico consistono tradizionalmente nel miglioramento della gittata cardiaca.⁷⁸ Negli ultimi anni un'analisi della letteratura ha evidenziato prospettive affascinanti che

nascono dalle misurazioni attraverso il Doppler del flusso e delle forme d'onda della pressione arteriosa. Si potrebbe speculare che il moderno controllo emodinamico sarà indirizzato verso l'aumento della riserva della pompa cardiaca verso l'ottimizzazione della perfusione a livello tissutale e cellulare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Vignon P, Mentec H, Terré S, et al. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 1994; 106:1829-1834
- 2 Tam J, Nichol J, MacDiarmid A, et al. What is real clinical utility of echocardiography? A prospective observational study. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:689-697
- 3 Seward JB, Khanderia BK, Oh JK, et al. Critical appraisal of transesophageal echocardiography: limitations, pitfalls and complications. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:288-305
- 4 Poelaert JI, Trouerbach J, De Buyzere M, et al. Evaluation of transesophageal echocardiography as a diagnostic and therapeutic aid in a critical care setting. *Chest* 1995; 107:774-779
- 5 Laver M, Strauss W, Pohost G. Right and left ventricular geometry: adjustments during acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1979; 7:509-519
- 6 Chang M, Mondy J III, Meredith J, et al. Redefining cardiovascular performance during resuscitation: ventricular stroke work, power and the pressure-volume diagram. *J Trauma* 1998; 45:470-478
- 7 Poelaert J, Schmidt C, Colardyn F. Transoesophageal echocardiography in the critically ill. *Anaesthesia* 1998; 53:55-68
- 8 Schmidt C, Roosens C, Struys M, et al. Contractility in humans after coronary artery surgery: echocardiographic assessment with preload-adjusted maximal power. *Anesthesiology* 1999; 91:58-70
- 9 Nishimura RA, Miller FA Jr, Callahan MJ. Doppler echocardiography: theory, instrumentation, technique and application. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:321-343
- 10 Sutherland G, Stewart M, Groundstroem K, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7:441-458
- 11 Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method of evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:717-724
- 12 Gorcsan J III, Gulati V, Mandarino W, et al. Color-coded measures of myocardial velocity throughout the cardiac cycle by tissue Doppler imaging to quantify regional left ventricular function. *Am Heart J* 1996; 131:1203-1213
- 13 Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, et al. Noninvasive quantification of the contractile reserve of stunned myocardium by ultrasonic strain rate and strain. *Circulation* 2001; 104:1059-1065
- 14 Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-480
- 15 Kim Y-L, Sohn D-W. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressures: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:980-985
- 16 Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990; 82:1127-1139

- 17 Gorcsan III J, Snow F, Paulsen W, et al. Noninvasive estimation of left atrial pressure in patients with congestive heart failure and mitral regurgitation by Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1991; 121:858–863
- 18 Appleton C, Galloway J, Gonzalez M, et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1972–1982
- 19 Yoshida K, Yoshikawa J, Yamaura Y, et al. Value of acceleration flows and regurgitant jet direction by color Doppler flow mapping in the evaluation of mitral valve prolapse. *Circulation* 1990; 81:879–885
- 20 Stewart WJ, Currie PJ, Salcedo EE, et al. Evaluation of mitral leaflet motion by echocardiography and jet direction by Doppler color flow mapping to determine the mechanisms of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1353–1361
- 21 Hansen RM, Viquerat CE, Matthay MA, et al. Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1986; 64:764–770
- 22 Kusumoto F, Muhiudeen I, Kuecherer H, et al. Response of the interatrial septum to transatrial pressure gradients and its potential for predicting pulmonary capillary wedge pressure: an intraoperative study using transesophageal echocardiography in patients during mechanical ventilation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:721–728
- 23 Poelaert J, Reichert S, Everaert J, et al. Transesophageal echo-Doppler evaluation of the hemodynamic effects of positive pressure ventilation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:438–443
- 24 Appleton C, Hatle L, Popp R. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:426–440
- 25 Nishimura R, Abel M, Hatle L, et al. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation* 1990; 81:1488–1497
- 26 Rossvoll O, Hatle L. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1687–1696
- 27 Klein A, Tajik A. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4:379–392
- 28 Klein A, Abdalla I, Murray D, et al. Age independence of the difference in duration of pulmonary venous atrial reversal flow and transmitral A-wave flow in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:458–465
- 29 Yamamuro A, Yoshida K, Hozumi T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary wedge pressure in patients with acute myocardial infarction by deceleration time of pulmonary venous flow velocity in diastole. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:90–94
- 30 Nagueh S, Mikati I, Kopelen H, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998; 98:1644–1650
- 31 Sundereswaran L, Nagueh S, Vardan S, et al. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1998; 82:352–357
- 32 Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Benois A, et al. Echocardiographic Doppler assessment of pulmonary capillary wedge pressure in surgical patients with postoperative circulatory shock and acute lung injury. *Anesthesiology* 2003; 98:1091–1100
- 33 Leung JM, Levine EH. Left ventricular end-systolic cavity obliteration as an estimate of intraoperative hypovolemia. *Anesthesiology* 1994; 81:1102–1109
- 34 Shanewise J, Cheung A, Aronson S, et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiographic examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for intraoperative echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists task force for certification in perioperative transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:884–900
- 35 Kishkurno S, Takahashi Y, Harada K, et al. Postnatal changes in left ventricular volume and contractility in healthy term infants. *Pediatr Cardiol* 1997; 18:91–95
- 36 Appleyard R, Glantz S. Two-dimensions describe left ventricular volume change during hemodynamic transients. *Am J Physiol* 1990; 258:H277–H284
- 37 Skarvan K, Lambert A, Filipovic M, et al. Reference values for left ventricular function in subjects under general anaesthesia and controlled ventilation assessed by two-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:713–722
- 38 Reich D, Konstadt S, Nejat M, et al. Intraoperative transesophageal echocardiography for the detection of cardiac preload changes induced by transfusion and phlebotomy in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 79:10–15
- 39 Cheung A, Joseph S, Weiss S, et al. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 1994; 81:376–387
- 40 Hinder F, Poelaert J, Schmidt C, et al. Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15:633–640
- 41 Diedericks J, Leone B, Foex P. Regional differences in left ventricular wall motion in the anesthetized dog. *Anesthesiology* 1989; 70:82–90
- 42 Slama M, Masson H, Teboul JL, et al. Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1729–H1733
- 43 Coriat P, Vrillon M, Perel A, et al. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994; 78:46–53
- 44 Reuter D, Bayerlein J, Goepfert M, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003; 29:476–480
- 45 Loick H, Schmidt C, Van Aken H, et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the postoperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999; 88:701–709
- 46 Rowbotham J, Takata M, Berman M, et al. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 1991; 74:172–183
- 47 Ihlen H, Amlie J, Dale J, et al. Determination of cardiac output by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1984; 51:54–60
- 48 Muhiudeen IA, Kuecherer HF, Lee E, et al. Intraoperative estimation of cardiac output by transesophageal pulsed Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 1991; 74:9–14

- 49 Hozumi T, Shakado M, Applegate A, et al. Accuracy of cardiac output estimation with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6:62–68
- 50 Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, et al. Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. *Anesthesiology* 1994; 80:796–805
- 51 Perrino A Jr, Harris S, Luther M. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology* 1998; 89:350–357
- 52 Poelaert J, Schmidt C, Van Aken H, et al. A comparison of transesophageal echocardiographic Doppler across the aortic valve and thermodilution technique for estimating cardiac output. *Anaesthesia* 1999; 54:128–136
- 53 Savino JS, Troinaos CA, Aukburg S, et al. Measurement of pulmonary blood flow with transesophageal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 1991; 75:445–451
- 54 Maslow A, Comunale ME, Haering JM, et al. Pulsed wave Doppler measurement of cardiac output from the right ventricular outflow tract. *Anesth Analg* 1996; 83:466–471
- 55 Shimamoto H, Kito H, Kawazoe K, et al. Transoesophageal Doppler echocardiographic measurement of cardiac output by the mitral annulus method. *Br Heart J* 1992; 68:510–515
- 56 Katz WE, Gasior TA, Quinlan JJ, et al. Transgastric continuous-wave Doppler to determine cardiac output. *Am J Cardiol* 1993; 71:853–857
- 57 Sahn DJ. Determination of cardiac output by echocardiographic Doppler methods: relative accuracy of various sites for measurement [editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:663–664
- 58 Izzat MB, Regragui IA, Wilde P, et al. Transesophageal echocardiographic measurements of cardiac output in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1486–1489
- 59 Feinberg MS, Hopkins WE, Davila-Roman VG, et al. Multiplane transesophageal echocardiographic Doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in critically ill patients. *Chest* 1995; 107:769–773
- 60 Maslow A, Mashikian J, Haering J, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation of native aortic valve area: utility of the double-envelope technique. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:293–299
- 61 Takahashi Y, Harada K, Ishida A, et al. Changes in left ventricular volume and systolic function before and after the closure of ductus arteriosus in full-term infants. *Early Hum Dev* 1996; 44:77–85
- 62 Mason D. Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dP/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* 1969; 23:516–527
- 63 Rhodes J, Udelson J, Marx G, et al. A new noninvasive method for the estimation of peak dP/dt. *Circulation* 1993; 88:2693–2699
- 64 Kang H-J, Kim Y-J, Sohn D-W, et al. Prediction of postoperative left ventricular systolic function with Doppler-derived dP/dt in patients with chronic aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:1111–1115
- 65 Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modification, and clinical use. *Circulation* 1981; 63:1223–1227
- 66 Takeuchi M, Igarashi Y, Tomimoto S, et al. Single beat estimation of the slope of the end-systolic pressure-volume relation in the human left ventricle. *Circulation* 1991; 83:202–212
- 67 Stein PD, Sabbah HN. Ventricular performance measured during ejection: studies in patients of the rate of change of ventricular power. *Am Heart J* 1976; 91:599–606
- 68 Stein P, Sabbah H. Rate of change of ventricular power: an indicator of ventricular performance during ejection. *Am Heart J* 1976; 91:219–227
- 69 Milnor W. The heart as a pump. In: Milnor W, ed. *Cardiovascular physiology*. New York, NY: Oxford University Press, 1990; 111–139
- 70 Tan L. Evaluation of cardiac dysfunction, cardiac reserve and inotropic response. *Postgrad Med J* 1991; 67:S10–S20
- 71 Kass D, Beyar R. Evaluation of contractile state by maximal ventricular power divided by the square of end-diastolic volume. *Circulation* 1991; 84:1698–1708
- 72 Marmor A, Raphael T, Marmor M, et al. Evaluation of contractile reserve by dobutamine echocardiography: noninvasive estimation of the severity of heart failure. *Am Heart J* 1996; 132:1196–1201
- 73 Takagaki M, McCarthy P, Chung M, et al. Preload-adjusted maximal power: a novel index of left ventricular contractility in atrial fibrillation. *Heart* 2002; 88:170–176
- 74 Sharir T, Feldman MD, Haber H, et al. Ventricular systolic assessment in patients with dilated cardiomyopathy by preload-adjusted maximal power: validation and noninvasive application. *Circulation* 1994; 89:2045–2053
- 75 Pagel PS, Nijhawan N, Warltier DC. Quantitation of volatile anesthetic-induced depression of myocardial contractility using a single beat index derived from maximal ventricular power. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:688–695
- 76 Segers P, Tchana-Sato V, Leather HA, et al. Determinants of left ventricular preload-adjusted maximal power. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H2295–H2301
- 77 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
- 78 Shoemaker W, Appel P, Kram H, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176–1186



la radiografia del mese

Lesione polmonare cistica in un paziente con tosse ed eosinofilia*

Waldemar Hosch, MD; Erich Hecker, MD; Günter W. Kauffmann, MD, PhD;
Thomas Junghans, MD

(*CHEST Edizione Italiana 2005; 1:60-62*)

Un uomo di 18 anni originario del Kazakistan, e residente in Germania nei 20 mesi precedenti, durante una breve vacanza nel suo paese originario si rivolge presso un ospedale locale lamentando dispnea ed emottisi. Alla radiografia del torace sono visibili gli esiti di molteplici punture diagnostiche di una lesione cistica polmonare, in assenza di una diagnosi definitiva. Dopo essere transitato dalla Germania, il paziente si presenta alla nostra osservazione con tosse persistente. All'esame obiettivo, il paziente è apiretico, con assenza di murmure respiratorio alla base del polmone destro. Gli esami laboratoristici di routine sono nella norma, con l'esclusione di un'elevata conta leucocitaria (12.300 cell/mm^3) ed una marcata eosinofilia del 30%. Il dosaggio delle IgE è elevato (1.224 U/mL). La radiografia del torace mette in evidenza una voluminosa cisti alla base dell'emitorace destro (Figura 1). Viene quindi eseguita da una TC del torace (Figura 2 e 3).

Qual è la diagnosi ?

*Dai Department of Radiology (Dott. Hosch e Kauffmann) e Thoracic Surgery (Dott. Hecker), Clinical Tropical Medicine Unit (Dott. Junghans), Department of Tropical Hygiene and Public Health, University Hospital of Heidelberg, Germania.

Manoscritto ricevuto il 10 febbraio 2003; revisione accettata il 7 giugno 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Waldemar Hosch, MD, Abt. Radiodiagnostik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, 69115 Heidelberg, Germany; e-mail: waldemar.hosch@urz.uni-heidelberg.de

(*CHEST 2004; 126:1982-1984*)



FIGURA 1. Radiografia del torace che evidenzia una voluminosa cisti alla base dell'emitorace destro.



FIGURA 2. TC del torace con finestra mediastinica, in cui è visibile la lesione polmonare e la presenza di una membrana libera all'interno del liquido.



FIGURA 3. TC del torace con finestra polmonare, in cui è visibile un livello idro-aereo ed una fistola alla periferia della lesione.

Diagnosi: Echinococcosi polmonare cistica (Idatidosi polmonare)

La TC del torace mostra una lesione polmonare con un livello idro-aereo, una membrana libera all'interno della cavità ed una fistola alla sua periferia (Figura 2 e 3). Questi riscontri sono patognomonici per Echinococcosi polmonare. La diagnosi viene confermata dalla sierologia.

L'Echinococcosi polmonare è una malattia a distribuzione mondiale, particolarmente comune nell'Area del Mediterraneo, nell'Africa Settentrionale ed Orientale, in Medio Oriente, in Sudamerica, in Australia e Nuova Zelanda. L'agente eziologico è rappresentato dall'*Echinococcus granulosus*. Il ciclo vitale di questo microrganismo coinvolge due ospiti. I vermi adulti vivono della mucosa intestinale dell'ospite definitivo, più comunemente i cani. Gli esseri umani possono diventare ospiti intermedi dopo l'ingestione delle uova del parassita. Le oncosfere dotate di uncino migrano attraverso la mucosa intestinale ed entrano nelle venule e nei vasi linfatici. Il fegato filtra approssimativamente il 75% di queste oncosfere, mentre il polmone ne filtra circa il 15%; dal 10 al 15% di esse possono raggiungere qualsiasi altro organo attraverso la circolazione sistemica.¹⁻³ Le cisti di Echinococco sono formate da due strati fondamentali: la "pericisti", composta da cellule modificate dell'ospite che formano uno stato fibroso e dalla "endocisti", con all'interno la sua membrana germinativa e lo strato laminare esterno. La capsula originaria e i protoscolici originano dalla membrana germinativa, che produce anche il liquido cistico. Nelle cisti attive il liquido si presenta chiaro e contiene solitamente i protoscolici. Il liquido è altamente antigenico e può causare reazioni di ipersensibilità di tipo I. Il distacco di cellule dalla lesione originaria può dare luogo a cisti secondarie di Echinococco.¹

In corso di Echinococcosi, il polmone presenta alcune caratteristiche specifiche. Il tessuto polmonare favorisce una crescita rapida delle cisti, rispetto al tessuto epatico. Le cisti possono assumere dimensioni fino a 10-20 cm di diametro con possibilità di sintomi significativi. A differenza delle cisti epatiche, le calcificazioni delle cisti polmonari sono molto rare (0,7%). Durante la loro crescita le cisti polmonari possono giungere ad erodere i bronchioli, in modo che l'aria può entrare nelle cavità attraverso fistole cisto-bronchiali. Ciò spiega la comparsa di un sottile strato di aria nella porzione superiore della cisti, anche conosciuto come segno del menisco. Se l'aria continua a riempire lo spazio tra la cisti e la mem-

brana laminare, i due strati possono separarsi completamente, e la endocisti può galleggiare liberamente nel liquido, causando il segno visibile in Figura 2. Il liquido e il contenuto della cisti possono, inoltre, penetrare nell'albero bronchiale, causando tosse, emottisi, polmonite eosinofila allergica e, come nel nostro caso, reazione anafilattica. Se il contenuto della cisti solitaria viene espulso completamente, il paziente può anche guarire. Tuttavia, è abbastanza comune che si verifichi infezione batterica della cavità residua.²⁻⁴

Il trattamento di scelta della Echinococcosi polmonare è rappresentato dalla chirurgia, preceduta da una profilassi pre-operatoria con albendazolo. Cisti semplici non complicate, con caratteristiche di inattività (ad esempio calcificazioni) possono essere lasciate in sede ma dovrebbero essere controllate con radiografia del torace con regolarità.²⁻⁴

Il nostro paziente mostrava diversi segni e sintomi altamente suggestivi per Echinococcosi cistica del polmone. Innanzitutto, era cresciuto in un'area ad elevata prevalenza di echinococcosi cistica. Aveva lamentato sintomi di dispnea (dovuta alla voluminosa dimensione della cisti), tosse ed emottisi causata dall'erosione dei bronchioli e dalla formazione di una fistola. Ciò gli aveva causato una reazione allergica con eosinofilia ed elevato dosaggio delle IgE. La radiografia del torace mostrava la presenza della cisti, anche se la TC del torace evidenziava importanti informazioni morfologiche, come il distacco della membrana e la presenza della fistola cisto-bronchiale, che rendevano possibile la diagnosi di cisti da Echinococco (Figura 2 e 3).

Il paziente veniva quindi operato con successo, previa chemioterapia con albendazolo. Si rendeva necessario il ricorso ad una lobectomia inferiore a causa dell'estensione del tessuto pericistico, danneggiato altresì dalle punture diagnostiche eseguite in Kazakistan.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, et al, eds. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris, France: World Health Organization/World Organisation for Animal Health, 2001; 20-47
- 2 Perdosa J, Saiz A, Arrazola J, et al. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics* 2000; 20:795-817
- 3 Beggs I. The radiology of hydatid disease. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145:639-648
- 4 Gottstein B, Reichen J. Hydatid lung disease (echinococcosis/hydatosis). *Clin Chest Med* 2002; 23:397-408

OCTEGRA® 400 mg

J01MA14 moxifloxacină cloridrato

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Denominazione della specialità medicinale. Octegra® 400 mg compresse.

2. Composizione qualitativa e quantitativa. Una compressa film-rivestita contiene: moxifloxacină cloridrato 436,8 mg, equivalenti a moxifloxacină 400 mg.

3. Forma farmaceutica. Compresse film-rivestite. **4. Informazioni cliniche. 4.1.**

Indicazioni terapeutice. Octegra® 400 mg compresse film-rivestite è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche: riacutizzazione di bronchite cronica. Polmonite acquisita in comunità, con l'esclusione delle forme gravi. Sinusite acuta batterica (adeguatamente diagnosticata). Octegra® 400 mg compresse film-rivestite è indicato per il trattamento delle infezioni di cui sopra, qualora siano sostenute da batteri sensibili alla moxifloxacină. Nel prescrivere una terapia antibiotica si dovrebbe fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. **4.2. Posologia e modo di somministrazione. Posologia (adulti).** Una compressa film-rivestita da 400 mg una volta al giorno. Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio negli anziani, nei pazienti con basso peso corporeo o nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min/1,73 m²) (cfr. paragrafo 5.2 per maggiori dettagli). Non vi sono dati per supportare l'uso della moxifloxacină nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73 m² oppure in dialisi renale e i dati nei pazienti con ridotta funzionalità epatica sono insufficienti (cfr. paragrafo 4.3). **Modo di somministrazione.** La compressa film-rivestita deve essere deglutita intera con una sufficiente quantità di liquido e può essere assunta indipendentemente dai pasti. **Durata della somministrazione.** Octegra® 400 mg compresse deve essere assunto per i seguenti periodi di trattamento: riacutizzazione di bronchite cronica 5-10 giorni. Polmonite acquisita in comunità 10 giorni. Sinusite acuta 7 giorni. Octegra® 400 mg compresse film-rivestite è stato studiato, in fase di sperimentazione clinica, per periodi di trattamento della durata massima di 14 giorni. Si raccomanda di non superare il dosaggio consigliato (400 mg una volta al giorno), né la durata della terapia per la specifica indicazione. **4.3. Controindicazioni.**

Ipersensibilità alla moxifloxacină, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza e allattamento (cfr. paragrafo 4.6). Bambini e adolescenti in fase di crescita. Pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni. Sia nelle sperimentazioni precliniche che nell'uomo, in seguito ad esposizione alla moxifloxacină sono state osservate modificazioni nell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza, Octegra è pertanto controindicato nei pazienti con:

- documentato prolungamento del QT congenito o acquisito.
- Alterazioni elettrolitiche, in particolare ipokaliemia non corretta.
- Bradicardia clinicamente rilevante.
- nsufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, clinicamente rilevante.
- Anamnesi di aritmie sintomatiche.

Octegra non deve essere impiegato contemporaneamente ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (cfr. anche paragrafo 4.5). Per insufficienza di dati Octegra è controindicato anche nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 x il limite superiore di normalità, come pure nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73 m² (creatinina sierica > 265 μmol/l) o sottoposti a dialisi renale.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego. • È noto che i chinoloni possono provocare convulsioni. Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del SNC che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. • Se si constata un indebolimento della vista o qualsiasi altro effetto a carico degli occhi, consultare immediatamente un oculista. • In corso di terapia con chinoloni, compresa la moxifloxacină, possono verificarsi infiammazione e rottura dei tendini, in particolare nei pazienti anziani e in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi. Al primo segno di dolore o infiammazione i pazienti devono interrompere il trattamento con Octegra e mettere a riposo l'arto o gli arti interessati. • In alcuni pazienti la moxifloxacină ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. Nell'analisi degli ECG ottenuti nel programma di sperimentazione clinica, il prolungamento del QTc con moxifloxacină è stato pari a 6 msec, ± 26 msec, 1,4% rispetto al valore basale. Nei pazienti che ricevono moxifloxacină, i farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio devono essere impiegati con cautela. A causa della limitata esperienza clinica, la moxifloxacină dovrebbe essere usata con cautela nei pazienti con condizioni in atto che possono favorire lo sviluppo di aritmie, quali l'ischemia acuta

del miocardio. Il prolungamento del QT può aumentare il rischio di aritmie ventricolari, compresa la torsione di punta. L'entità del prolungamento del QT può aumentare con l'aumento delle concentrazioni del farmaco. Pertanto, si raccomanda di non superare il dosaggio consigliato. Il beneficio di un trattamento con moxifloxacină, specialmente nel caso di infezioni non particolarmente gravi, dovrebbe essere valutato in rapporto alle informazioni contenute nel paragrafo "Avvertenze e precauzioni". Qualora si manifestino segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con Octegra, interrompere il trattamento ed eseguire un ECG. • Qualora vi siano indicazioni di disfunzione epatica, si dovranno eseguire prove/indagini di funzionalità epatica. • Sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa associati all'impiego di antibiotici ad ampio spettro, compresa la moxifloxacină; pertanto, è importante che questa diagnosi venga presa in considerazione nei pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo l'uso di Octegra. In tale situazione devono essere instaurate immediatamente adeguate misure terapeutiche. Sono controindicati i farmaci che inibiscono la peristalsi. • I pazienti con anamnesi familiare di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, o che presentino essi stessi tale difetto, possono andare incontro a reazioni emolitiche se trattati con chinoloni. Pertanto, Octegra dovrebbe essere usato con cautela in questi pazienti. • I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Tuttavia, dagli studi è emerso che la moxifloxacină presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacină, l'esposizione ai raggi UV e quella intensa e/o prolungata alla luce solare. • Molto raramente sono state segnalate reazioni allergiche e di ipersensibilità, anche dopo la prima somministrazione. Le reazioni anafilattiche, in casi molto rari, talvolta in seguito alla prima somministrazione, possono progredire fino allo shock, che può mettere il paziente in pericolo di vita. In questi casi è necessario interrompere la terapia con moxifloxacină ed istituire un adeguato trattamento (ad es. il trattamento dello shock). **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Interazioni con specialità medicinali.** Per i seguenti farmaci, non è possibile escludere un effetto additivo con la moxifloxacină sul prolungamento dell'intervallo QT: antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide), antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), neurolettici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride), antidepressivi triciclici, alcuni antimicrobici (sparfloxacină, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina) alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina), altri (cisapride, vincamina e.v., bepridil, difemanile). Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, in particolare torsioni di punta. La moxifloxacină è pertanto controindicata nei pazienti trattati con questi farmaci (cfr. anche paragrafo 4.3). Dovrebbe trascorrere un intervallo di circa 6 ore fra la somministrazione di preparati contenenti cationi bivalenti o trivalenti (ad es. antiacidi contenenti magnesio o alluminio, didanosina compresse, sucralfato e preparati contenenti ferro o zinco) e la somministrazione di Octegra. La somministrazione concomitante di carbone vegetale con una dose orale di 400 mg di moxifloxacină ostacola sensibilmente l'assorbimento del farmaco e ne riduce la disponibilità sistemica di oltre l'80%. L'uso concomitante di questi due farmaci è pertanto sconsigliato (salvo in caso di sovradosaggio, cfr. anche paragrafo 4.9). Dopo somministrazione ripetuta in volontari sani, la moxifloxacină ha provocato un incremento della C_{max} della digossina pari a circa il 30%, senza influenzarne l'AUC o le concentrazioni di valle. Non è necessaria alcuna precauzione per l'impiego con digossina. Negli studi condotti in volontari diabetici, la somministrazione concomitante di Octegra e glibenclamide ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di picco di glibenclamide del 21% circa. L'associazione di glibenclamide e moxifloxacină potrebbe teoricamente dare luogo a lieve e transitoria iperglicemia. Tuttavia, le modificazioni osservate nella farmacocinetica della glibenclamide non hanno determinato modificazioni dei parametri farmacodinamici (glicemia, insulinemia). Pertanto non si è osservata un'interazione clinicamente rilevante tra moxifloxacină e glibenclamide. **Alterazioni dell'INR.** Sono stati segnalati numerosi casi d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano antibiotici, in particolare fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, cotrimoxazolo ed alcune cefalosporine. Lo stato infettivo ed infiammatorio, nonché l'età e le condizioni generali del paziente, sembrano costituire dei fattori di rischio. In tali circostanze risulta difficile valutare se il disordine dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) sia provocato dall'infezione o dalla terapia antibiotica. Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se

necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale dovrebbe essere opportunamente adattato. Sebbene uno studio d'interazione tra moxifloxacin e warfarin in volontari sani abbia dato risultati negativi, le misure precauzionali sopra citate valgono per warfarin, come per gli altri anticoagulanti. Non si sono verificate interazioni in seguito a somministrazione concomitante di moxifloxacin e: ranitidina, probencide, contraccettivi orali, supplementi di calcio, morfina somministrata per via parenterale, teofillina o itraconazolo. Gli studi *in vitro* con enzimi del citocromo P-450 umani supportano questi dati. Alla luce di questi risultati, un'interazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P-450 è improbabile. Nota: Lo studio di interazione con teofillina è stato eseguito con un dosaggio di moxifloxacin di 2 x 200 mg. **Interazione con il cibo.** La moxifloxacin non dà luogo a interazioni clinicamente rilevanti con il cibo, compresi latte e derivati. **4.6. Gravidanza e allattamento.** La sicurezza d'impiego della moxifloxacin in gravidanza non è stata valutata nell'uomo. Gli studi sulla riproduzione condotti nei ratti e nelle scimmie non hanno fornito alcuna evidenza di teratogenicità o di compromissione della fertilità. Tuttavia, come per altri chinoloni, è stato dimostrato che la moxifloxacin provoca lesioni nella cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati preclinici indicano che la moxifloxacin passa nel latte. L'uso della moxifloxacin in gravidanza e durante l'allattamento è controindicato. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** I fluorochinoloni possono provocare una compromissione della capacità del paziente di guidare o azionare macchinari, a causa delle reazioni a carico del SNC (ad es. stordimento). Dovrebbe essere consigliato ai pazienti di osservare le loro reazioni alla moxifloxacin prima di guidare o azionare macchinari. **4.8. Effetti indesiderati.** In seguito al trattamento con Octegra sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Le frequenze sono riportate sotto:

Comune:	da	≥ 1	a	<10%
Non comune:	da	≥ 0,1	a	<1%
Raro:	da	≥ 0,01	a	<0,1%
Molto raro:				<0,01%

Con l'eccezione della nausea e della diarrea, tutte le reazioni avverse da farmaco sono state osservate con frequenze inferiori al 3%. **Generali:** comune: dolore addominale, cefalea. Non comune: astenia, dolore, mal di schiena, malessere, dolore toracico, reazione allergica, dolore alle gambe. Molto raro: ipersensibilità: reazione anafilattica, shock anafilattico (eventualmente pericoloso per la vita). **Sistema nervoso:** comune: stordimento. Non comune: insonnia, vertigine, nervosismo, sonnolenza, ansia, tremore, parestesia, confusione, depressione. Raro: allucinazione, depersonalizzazione, incoordinazione, agitazione, disturbi del sonno, alterazione dell'attività onirica, convulsione. Molto raro: reazione psicotica. **Apparato digerente:** comune: nausea, diarrea, vomito, dispepsia. Non comune: secchezza delle fauci, nausea e vomito, flatulenza, costipazione, moniliasi orale, anoressia, stomatite, glossite. Molto raro: colite pseudomembranosa, epatite (prevalentemente colestatica). **Apparato cardiovascolare:** comune: in pazienti con concomitante ipokaliemia: prolungamento dell'intervallo QT. Non comune: tachicardia, edema periferico, ipertensione, palpitazione, fibrillazione atriale, angina pectoris; in pazienti normokaliemici: prolungamento dell'intervallo QT. Raro: vasodilatazione, ipotensione, sincope. Molto raro: aritmia ventricolare, torsione di punta (cfr. paragrafo 4.4).

Apparato respiratorio: Non comune: dispnea. **Apparato muscolo-scheletrico:** non comune: artralgia, mialgia. Raro: tendinite. Molto raro: rottura di tendine.

Cute: non comune: eruzione cutanea, prurito, sudorazione, orticaria. Raro: secchezza della cute. Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson. **Organi di senso:** comune: disgeusia. Non comune: ambliopia. Raro: tinnito, alterazione della visione in corso di reazioni a carico del SNC (ad es. vertigini o confusione), parosmia (che comprende la perversione dell'olfatto, la riduzione dell'olfatto e, in rari casi, la perdita dell'olfatto e/o del gusto).

Apparato uro-genitale: non comune: moniliasi vaginale, vaginite. **Parametri di laboratorio:** comune: anomalia dei test di funzionalità epatica (generalmente incremento moderato di AST / ALT e/o bilirubina). Non comune: incremento delle gamma-GT, incremento dell'amilasi, leucopenia, diminuzione della protrombina, eosinofilia, trombocitemia, trombocitopenia, anemia. Raro: iperglicemia, iperlipidemia, incremento della protrombina, ittero (prevalentemente colestatico), incremento dell'LDH (in relazione ad alterazione della funzionalità epatica), incremento della creatinina o dell'urea. L'attuale esperienza clinica con Octegra non ne consente una valutazione definitiva del profilo delle reazioni avverse da farmaco. Casi isolati dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con Octegra, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: calo transitorio della vista, disturbi dell'equilibrio compresa l'atassia, ipernatremia, ipercalcemia, neutropenia, emolisi. **4.9. Sovradosaggio.** Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. Si deve istituire una terapia generale sintomatica. La somministrazione concomitante di carbone con una dose di 400 mg di moxifloxacin orale riduce la biodisponibilità sistemica del farmaco di oltre l'80%. L'impiego di carbone in fase precoce di assorbimento può essere utile per impedire un eccessivo incremento nell'esposizione sistemica alla moxifloxacin nei casi di sovradosaggio orale.

5. Proprietà farmacologiche. 5.1. Proprietà farmacodinamiche. La moxifloxacin è un antibatterico fluorochinolone (codice ATC J01MA 14). **Meccanismo d'azione.** *In vitro*, la moxifloxacin si è dimostrata attiva nei confronti di un'ampia gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi. L'azione battericida è il risultato dell'interferenza con le topoisomerasi II (DNA girasi) e IV. Le topoisomerasi sono

enzimi essenziali, che hanno un ruolo chiave nella replicazione, trascrizione e riparazione del DNA batterico. La topoisomerasi IV influenza anche la divisione cromosomiale nei batteri. Studi di cinetica hanno dimostrato che la moxifloxacin presenta un tasso di batteriocidia dipendente dalla concentrazione. Le concentrazioni minime battericide (MBC) rientrano nell'intervallo delle concentrazioni minime inibenti (MIC). **Interferenza con gli esami culturali:** la terapia con moxifloxacin può dare risultati falsamente negativi per *Mycobacterium* spp., per soppressione della crescita dei micobatteri. **Effetto sulla flora intestinale nell'uomo.** Le seguenti modificazioni della flora intestinale sono state osservate in volontari in seguito alla somministrazione di moxifloxacin: *E. coli*, *Bacillus* spp., *Enterococchi* e *Klebsiella* spp. erano diminuiti, come pure gli anaerobi *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* e *Peptostreptococcus*. Per *B. fragilis* c'era un incremento. Queste modificazioni sono rientrate nella norma entro due settimane. Durante la somministrazione di moxifloxacin non si è verificata selezione del *Clostridium difficile* (MIC₉₀ 2 mg/l) e della sua tossina. La moxifloxacin non è indicata per il trattamento del *Clostridium difficile*. Si suggeriscono i seguenti "breakpoint" per separare, sulla base delle MIC, gli organismi sensibili da quelli resistenti. **Dati di sensibilità in vitro.** "Breakpoint" di sensibilità S < 1 mg/l, R > 2 mg/l. La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Queste informazioni forniscono solo una guida approssimativa sulle probabilità che i microrganismi siano sensibili alla moxifloxacin. Nella tabella seguente sono riportati i dati di prevalenza di resistenza acquisita per le specie per le quali è noto che questa varia all'interno dell'Unione Europea.

Microrganismo **Prevalenza di resistenza acquisita**

Microrganismo	Prevalenza di resistenza acquisita
Sensibili:	
Batteri Gram-positivi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile)*	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus milleri</i>	
<i>Streptococcus mitior</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (compresi ceppi resistenti a penicilline e macrolidi)*	< 1%
<i>Streptococcus pyogenes</i> (gruppo A)*	
Batteri Gram-negativi	
<i>Branhamella (Moraxella) catarrhalis</i> (compresi ceppi β-lattamasi negativi e positivi)*	
<i>Enterobacter cloacae</i> *	0-13%
<i>Escherichia coli</i> *	0-10%
<i>Haemophilus influenzae</i> (compresi ceppi β-lattamasi negativi e positivi)*	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *	< 1%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0-10%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	2-13%
Anaerobi	
<i>Fusobacterium</i> spp.	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<i>Prevotella</i> spp.	
Altri	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	

Resistenti:

Batteri Gram-positivi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-resistente)	
Batteri Gram-negativi	
<i>Burkholderia cepacia</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

Resistenza. I meccanismi di resistenza che inattivano penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi e tetracicline non interferiscono con l'attività antibatterica della moxifloxacin. Altri meccanismi di resistenza, quali barriere alla penetrazione (comuni, ad esempio, nello *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso, possono tuttavia influenzare anche la sensibilità dei corrispondenti batteri alla moxifloxacin. A parte questo, non c'è resistenza crociata tra la moxifloxacin e le classi sopra citate di composti. Non è stata osservata resistenza mediata da plasmidi. Le prove di laboratorio sullo sviluppo di resistenza nei confronti della moxifloxacin nei batteri Gram-positivi hanno rivelato che la resistenza si sviluppa lentamente per stadi successivi (tipo "multi-step") ed è mediata da modificazioni a livello del

sito bersaglio (cioè topoisomerasi II e IV) e da meccanismi di efflusso. La frequenza di sviluppo di resistenza è bassa (tasso 10^{-7} - 10^{-10}). Si osserva resistenza parallela con altri chinoloni. Tuttavia, poiché nei batteri Gram-positivi la moxifloxacina inibisce entrambe le topoisomerasi (II e IV), alcuni Gram-positivi ed anaerobi, che sono resistenti ad altri chinoloni, possono essere sensibili alla moxifloxacina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e biodisponibilità: dopo somministrazione orale la moxifloxacina viene assorbita rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente pari al 91%. La farmacocinetica è lineare nell'intervallo fra 50 e 800 mg in dose singola e fino a 600 mg una volta al giorno per 10 giorni. Dopo una dose orale di 400 mg concentrazioni di picco di 3,1 mg/l vengono raggiunte entro 0,5 - 4 h dalla somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche di picco e di valle allo stato stazionario (400 mg una volta al giorno) sono rispettivamente pari a 3,2 e 0,6 mg/l. Allo stato stazionario, l'esposizione nell'intervallo fra le somministrazioni è approssimativamente del 30% superiore rispetto a quella successiva alla prima dose. **Distribuzione:** la moxifloxacina si distribuisce rapidamente negli spazi extravascolari; dopo una dose di 400 mg si osserva una AUC di 35 mg**h*/l. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (*V*_{ss}) è pari a circa 2 l/kg. Gli esperimenti *in vitro* ed *ex vivo* hanno dimostrato un legame proteico di circa il 40-42% indipendentemente dalla concentrazione del farmaco. La moxifloxacina si lega soprattutto all'albumina sierica. In seguito a somministrazione orale di una dose singola di 400 mg di moxifloxacina sono state osservate le seguenti concentrazioni di picco (media geometrica):

Tessuto	Concentrazione	Rapporto tessuto/plasma
Plasma	3,1 mg/L	-
Saliva	3,6 mg/L	0,75 - 1,3
Essudato (fluido di bolla)	1,6 ¹ mg/L	1,7 ¹
Mucosa bronchiale	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Macrofagi alveolari	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Fluido di rivestimento epiteliale	20,7 mg/L	5 - 7
Seno mascellare	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoidale	8,2 mg/kg	2,1
Polipi nasali	9,1 mg/kg	2,6
Liquido interstiziale	1,0 ² mg/L	0,8-1,4 ^{2,3}

¹ 10 h dopo somministrazione
² concentrazione libera
³ da 3 h a 36 h dopo somministrazione

Metabolismo: La moxifloxacina va incontro a biotrasformazione di fase II e viene escreta per via renale e biliare/fecale sia come farmaco immodificato che in forma di un solfo-composto (M1) e di un glucuronide (M2). M1 ed M2 sono gli unici metaboliti importanti nell'uomo, ed entrambi sono microbiologicamente inattivi. Negli studi clinici di Fase I e negli studi *in vitro* non sono state osservate interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico con farmaci soggetti a biotrasformazione di fase I dipendente dal Citocromo P-450. Non c'è indicazione di un metabolismo ossidativo. **Eliminazione:** La moxifloxacina viene eliminata dal plasma e dalla saliva con un'emivita terminale media di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose di 400 mg è compresa tra 179 e 246 ml/min. La clearance renale è di circa 24 - 53 ml/min, suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del farmaco. Dopo una dose di 400 mg, la quantità ritrovata nelle urine (circa il 19% per il farmaco immodificato, circa il 2,5% per M1 e circa il 14% per M2) e nelle feci (circa il 25% per il farmaco immodificato, circa il 36% per M1, assente M2) ammonta in totale approssimativamente al 96%. La somministrazione concomitante di moxifloxacina e ranitidina o probenecid non modifica la clearance renale del farmaco immodificato. Concentrazioni plasmatiche più elevate si osservano nei volontari sani con peso corporeo basso (come le donne) e nei volontari anziani. Le caratteristiche farmacocinetiche della moxifloxacina non sono significativamente diverse nei pazienti con insufficienza renale (fino ad una clearance della creatinina > 20 ml/min/1,73 m²). Al decrescere della funzionalità renale, le concentrazioni del metabolita M2 (glucuronide) aumentano fino ad un fattore di 2,5 (con una clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²). Non sono disponibili informazioni sull'uso della moxifloxacina in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² ed in pazienti in dialisi renale. Sulla base degli studi farmacocinetici condotti fino ad oggi nei pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B) non è possibile stabilire se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica era associata ad una più elevata esposizione ad M1 nel plasma, mentre l'esposizione al farmaco immodificato era paragonabile a quella osservata nei volontari sani. Non si ha sufficiente esperienza nell'impiego clinico della moxifloxacina in pazienti con ridotta funzionalità epatica. **5.3. Dati**

prelinici di sicurezza. Sono stati osservati effetti sul sistema emopoietico (lieve diminuzione nel numero di eritrociti e piastrine) nei ratti e nelle scimmie. Come con altri chinoloni, è stata osservata epatotossicità (enzimi epatici elevati e degenerazione vacuolare) nei ratti, nelle scimmie e nei cani. Nelle scimmie si è manifestata tossicità a carico del SNC (convulsioni). Questi effetti sono stati osservati solo dopo trattamento con alte dosi di moxifloxacina o dopo trattamento prolungato. La moxifloxacina, come altri chinoloni, è risultata genotossica nei test *in vitro* che utilizzano batteri o cellule di mammifero. Poiché questi effetti possono essere spiegati da un'interazione con la girasi nei batteri e - a concentrazioni maggiori - con la topoisomerasi II nelle cellule di mammifero, si può postulare una concentrazione soglia per la genotossicità. Nei test *in vivo*, non si sono avute prove di genotossicità, nonostante il fatto che siano state impiegate dosi di moxifloxacina molto alte. Può così essere garantito un sufficiente margine di sicurezza rispetto alla dose terapeutica nell'uomo. La moxifloxacina non è risultata cancerogena in uno studio di iniziazione-promozione nel ratto. Molti chinoloni sono fotoreattivi e possono indurre fototossicità, effetti fotomutageni e fotocancerogeni. Al contrario la moxifloxacina, sottoposta ad un completo programma di studi *in vitro* ed *in vivo*, si è dimostrata priva di proprietà fototossiche e fotogenotossiche. Nelle stesse condizioni altri chinoloni hanno provocato effetti. Ad alte concentrazioni, la moxifloxacina è un inibitore della componente rapida della corrente rettificatrice ritardata del potassio nel cuore e può quindi provocare prolungamenti dell'intervallo QT. Studi tossicologici eseguiti nel cane con dosi orali ≥ 90 mg/kg, che davano luogo a concentrazioni plasmatiche ≥ 16 mg/l, hanno causato prolungamenti del QT ma non aritmie. Solo dopo somministrazione endovenosa cumulativa molto alta di oltre 50 volte la dose umana (> 300 mg/kg), che ha prodotto concentrazioni plasmatiche ≥ 200 mg/l (più di 40 volte il livello terapeutico), sono state osservate aritmie ventricolari non fatali reversibili. È noto che i chinoloni inducono lesioni nella cartilagine delle articolazioni sinoviali maggiori negli animali in accrescimento. La più bassa dose orale di moxifloxacina che ha causato tossicità articolare nei cani giovani era quattro volte la massima dose terapeutica raccomandata di 400 mg (assumendo un peso corporeo di 50 kg) in termini di mg/kg, con concentrazioni plasmatiche da due a tre volte superiori a quelle che si raggiungono alla dose terapeutica massima. Dalle prove tossicologiche nel ratto e nella scimmia (somministrazioni ripetute fino a 6 mesi) non è emerso un rischio di tossicità oculare. Nel cane, alte dosi orali (≥ 60 mg/kg), che davano luogo a concentrazioni plasmatiche ≥ 20 mg/l, hanno provocato modificazioni dell'elettroretinogramma e, in casi isolati, atrofia della retina. Gli studi sulla riproduzione eseguiti nel ratto, nel coniglio e nella scimmia indicano che si verifica un passaggio di moxifloxacina attraverso la placenta. Gli studi nel ratto (p.o. ed e.v.) e nella scimmia (p.o.) non hanno fornito prove di teratogenicità o di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di moxifloxacina. Nei feti di coniglio, si è osservato un modesto aumento di incidenza di malformazioni vertebrali e costali, ma solo a un dosaggio (20 mg/kg e.v.) che era associato a grave tossicità materna. Si è riscontrato un aumento nell'incidenza di aborti nella scimmia, a concentrazioni plasmatiche corrispondenti a quelle terapeutiche nell'uomo. Nel ratto, a dosi pari a 63 volte la dose massima raccomandata in termini di mg/kg, con concentrazioni plasmatiche nell'intervallo della dose terapeutica per l'uomo, sono stati osservati riduzione del peso fetale, incremento della perdita prenatale, lieve incremento della durata della gravidanza ed aumento dell'attività spontanea in alcuni discendenti di entrambi i sessi. **6. Informazioni farmaceutiche. 6.1. Lista degli eccipienti.** Cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, magnesio stearato. Le compresse sono laccate con una miscela di ipromellosa, macrogol 4000, ferro ossido giallo (E172) e titanio diossido (E171). **6.2. Incompatibilità.** Nessuna nota. **6.3. Validità.** 36 mesi. **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.** Blister di polipropilene/alluminio: conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale. Blister di alluminio/alluminio: nessuna particolare modalità di conservazione. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** Blister di polipropilene incolore o bianco opaco/alluminio in astuccio di cartone. Sono disponibili confezioni da 5, 7 e 10 compresse film-rivestite. Confezioni da 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (5x16), o 100 (10x10) compresse film-rivestite. **6.6. Istruzioni per l'uso.** Nessuna. **7. Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio.** Innova Pharma S.p.A. - Via M. Civitali, 1 - 20148 Milano. **8. Numero dell'Autorizzazione all'immissione in commercio.** 5 cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564017/M; 7 cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564029/M; 10 cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564031/M; 25 (5x5) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564043/M; 50 (5x10) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564056/M; 70 (7x10) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564068/M; 80 (16x5) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564070/M; 100 (10x10) cpr film rivestite 400 mg AIC: 034564082/M. **9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione.** 13 giugno 2000. **10. Data di revisione (parziale) del testo.** Dicembre 2003.



DISKUS: RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. SERETIDE™ DISKUS™ 50/100 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata. SERETIDE™ DISKUS™ 50/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata. SERETIDE™ DISKUS™ 50/500 microgrammi/ dose di polvere per inalazione, pre-dosata. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni singola dose di SERETIDE™ DISKUS™ fornisce: Salmeterolo 50 microgrammi (come Salmeterolo xinafoato) e Fluticasone propionato 100, 250 o 500 microgrammi. Per gli eccipienti vedere 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Polvere per inalazione pre-dosata. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Asma. SERETIDE™ DISKUS™ è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroidi per via inalatoria) è appropriato: - in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure. - in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione. Nota: il dosaggio di SERETIDE™ DISKUS™ 50/100 (50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato) non è appropriato per il trattamento dell'asma grave negli adulti e nei bambini. Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). SERETIDE™ DISKUS™ è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV1 <50% del normale previsto) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** SERETIDE™ DISKUS™ deve essere impiegato esclusivamente per uso inalatorio. I pazienti devono essere informati che l'assunzione regolare della terapia con SERETIDE™ DISKUS™, al fine di ricavarne il miglior beneficio, è necessaria anche quando essi non sono sintomatici. I pazienti devono essere sottoposti ad una verifica medica regolare della loro condizione, in modo da garantire che il dosaggio assunto di SERETIDE™ DISKUS™ rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere graduata al livello inferiore compatibile con un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrata due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un beta-2-agonista a lunga durata d'azione possono essere passati al trattamento con SERETIDE™ DISKUS™ somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni. Deve essere prescritta la dose di SERETIDE™ DISKUS™ contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia. Se per un paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli consigliati, dovranno essere somministrate dosi appropriate di beta agonista e/o corticosteroide. Dosi consigliate: Asma. Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su: Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Oppure - Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Oppure - Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Bambini dai 4 anni in su: Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Non sono disponibili dati sull'uso di SERETIDE™ DISKUS™ in bambini di età inferiore ai 4 anni. BPCO. Adulti: Una dose di 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Speciali gruppi di pazienti: Non è necessario aggiustare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con insufficienza renale. Non vi sono dati disponibili sull'uso di SERETIDE™ DISKUS™ in pazienti con insufficienza epatica. Come impiegare il Diskus. L'apparecchio viene aperto ed attivato facendo scorrere la leva. Il bocchino viene quindi posto in bocca e le labbra chiuse intorno ad esso. La dose può quindi essere inalata e l'apparecchio chiuso. **4.3 Controindicazioni.** SERETIDE™ DISKUS™ è controindicato in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** Il

trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente che mediante test di funzionalità respiratoria. SERETIDE™ DISKUS™ non è indicato per il trattamento della sintomatologia acuta dell'asma per la quale è necessario un broncodilatatore a rapida insorgenza ed a breve durata d'azione. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il prodotto usato per il sollievo dei sintomi durante un attacco acuto di asma. SERETIDE™ DISKUS™ non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma fino a che non siano stati stabiliti la necessità ed il dosaggio approssimativo del corticosteroide. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per il sollievo dei sintomi è indice di un peggioramento del controllo ed i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita medica. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidea. Il paziente deve essere esaminato da un medico anche ogni volta che il dosaggio impiegato di SERETIDE™ DISKUS™ non sia stato in grado di fornire un adeguato controllo dell'asma. Sia nei pazienti con asma che in quelli con BPCO, deve essere presa in considerazione la possibilità di somministrare una terapia corticosteroidea addizionale. Il trattamento con SERETIDE™ DISKUS™ non deve essere interrotto bruscamente in pazienti con asma a causa del rischio che si verifichi una riacutizzazione. La terapia deve essere aggiustata, riducendo la dose sotto controllo medico. Anche nel caso dei pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può essere associata ad un peggioramento dei sintomi e dovrebbe essere eseguita sotto controllo medico. Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, SERETIDE™ DISKUS™ deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare. SERETIDE™ DISKUS™ deve essere somministrato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari, incluse anomalie del ritmo cardiaco, diabete mellito, ipokaliemia non trattata o tireotossicosi. Come conseguenza della terapia sistemica con beta-2-agonisti si può verificare ipokaliemia potenzialmente grave ma i livelli plasmatici di salmeterolo che si ottengono, a seguito dell'inalazione di dosi terapeutiche, sono molto bassi. Come con altre terapie inalatorie si può verificare broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro affannoso dopo l'assunzione della dose. Si deve immediatamente sospendere la terapia con SERETIDE™ DISKUS™, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa. SERETIDE™ DISKUS™ contiene lattosio fino a 12,5 milligrammi per singola dose. Questa quantità normalmente non determina problemi in pazienti intolleranti al lattosio. In particolare nei pazienti dove esiste motivo di supporre che la funzione surrenale sia compromessa da una precedente terapia steroidea sistemica, il passaggio alla terapia con SERETIDE™ DISKUS™ deve essere effettuato con cautela. Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. È molto meno probabile che tali effetti si verifichino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. È importante quindi che, nei pazienti asmatici, la dose di corticosteroide inalatorio sia aggiustata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo. Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroide inalatorio venga controllata con regolarità. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva. I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato dovrebbero minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidea orale, tuttavia i pazienti trasferiti dalla terapia steroidea orale possono rimanere a rischio di insufficienza della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono anche essere a rischio i pazienti che abbiano richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Tale possibilità di un'insufficienza surrenale residua dovrebbe essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress; in tali casi deve essere considerata un'appropriate terapia corticosteroidea sistemica. Il grado di insufficienza surrenale può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** A causa delle concentrazioni plasmatiche estremamente ridotte che si raggiungono dopo la somministrazione per via inalatoria, è generalmente improbabile che si verifichino interazioni clinicamente significative. Si deve porre attenzione quando vengono somministrati farmaci noti per essere forti inibitori dell'enzima CYP3A4 (es. ketoconazolo, ritonavir) dal momento che esiste la possibilità di un aumento dell'esposizione sistemica al Fluticasone propionato. Qualsiasi aumento dell'esposizione durante terapia concomitante a lungo termine può dar luogo ad una aumentata soppressione della secrezione del cortisolo. Sono stati segnalati alcuni casi di tali interazioni farmacologiche significative (vedi 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso). In pazienti con asma dovrebbero essere evitati i beta-bloccanti selettivi e non selettivi, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego. L'uso concomitante di altri farmaci che contengono beta

adrenergici può dar luogo ad un effetto potenzialmente additivo. **4.6 Gravidanza ed allattamento.** Non ci sono dati sufficienti circa l'uso del salmeterolo e fluticasone propionato durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo per stabilirne i possibili effetti dannosi. In studi nell'animale sono state riscontrate anomalie fetali a seguito di somministrazione di beta-2-agonisti e glucocorticosteroidi (vedi 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). La somministrazione di SERETIDE™ DISKUS™ nelle donne in stato di gravidanza dovrebbe essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto. Nel trattamento di donne in gravidanza deve essere impiegata la più bassa dose efficace di fluticasone propionato necessaria a mantenere un adeguato controllo dell'asma. Non sono disponibili dati sull'uso durante l'allattamento. Nei ratti, sia il salmeterolo che il fluticasone propionato sono escreti nel latte. La somministrazione di SERETIDE™ DISKUS™ in donne che stanno allattando al seno deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il bambino. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Poiché SERETIDE™ DISKUS™ contiene salmeterolo e fluticasone propionato, ci si può attendere il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti. Non si osserva incidenza di effetti indesiderati addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti. Come con altra terapia inalatoria si può verificare broncospasmo paradossico. Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati con il salmeterolo od il fluticasone propionato. **Salmeterolo:** Sono stati segnalati gli effetti collaterali farmacologici del trattamento con beta-2-agonisti, quali: tremore, palpitazioni e cefalea, ma essi tendono ad essere transitori ed a ridursi con il proseguimento regolare della terapia. In alcuni pazienti si possono verificare aritmie cardiache (incluse fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistolia). Sono stati segnalati casi di artralgia, mialgia, crampi muscolari, irritazione orofaringea e reazioni di ipersensibilità, inclusi rash, edema ed angioedema. **Fluticasone propionato:** In alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola. Sia la raucedine che l'incidenza di candidiasi possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua dopo l'uso di SERETIDE™ DISKUS™. La candidiasi sintomatica può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con SERETIDE™ DISKUS™. Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità cutanea. Sono stati segnalati rari casi di edema del viso e del cavo orofaringeo. I possibili effetti sistemici includono l'inibizione della funzione surrenale, il ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, la diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. (vedi 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). **Studi clinici con SERETIDE™ DISKUS™:** Sono stati riportati comunemente (>1/100 e <1/10) i seguenti effetti indesiderati: Raucedine/disfonia, irritazione della gola, cefalea, candidiasi della bocca e della gola e palpitazioni. **4.9 Sovradosaggio.** Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con SERETIDE™ DISKUS™, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci presi singolarmente. I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono tremore, cefalea e tachicardia. Gli antidoti preferiti sono i beta-bloccanti cardioselettivi che dovrebbero essere impiegati con cautela in pazienti con una storia di broncospasmo. Se la terapia con SERETIDE™ DISKUS™ deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente beta-agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre si può verificare ipokaliemia e deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio. L'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate può condurre ad una soppressione temporanea della funzione surrenale. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzione surrenale viene recuperata in alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico. Tuttavia, qualora il dosaggio superiore a quello raccomandato venga assunto continuativamente per periodi di tempo prolungato, può aver luogo un certo grado di soppressione surrenale. Può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenale. In caso di sovradosaggio da fluticasone propionato, la terapia con SERETIDE™ DISKUS™ può essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi (Vedere 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Gruppo farmacoterapeutico: adrenergici ed altri antiasmatici, Codice ATC: R03AK06. **Studi Clinici nella BPCO:** Studi clinici controllati con placebo, della durata di 6 e 12 mesi, hanno dimostrato che l'uso regolare di SERETIDE™ DISKUS™ 50/500 microgrammi migliora la funzionalità polmonare, riduce la dispnea e l'uso di farmaci per il controllo dei sintomi. Durante il periodo di 12 mesi il rischio che si verificano riacutizzazioni di BPCO era ridotto, rispetto al placebo, da 1,42 a 0,99 all'anno ed il rischio di riacutizzazioni che richiedono il trattamento con corticosteroidi orali era ridotto significativamente, rispetto al placebo, da 0,81 a 0,47 all'anno. **Meccanismo di azione:** Il SERETIDE™ DISKUS™ contiene Salmeterolo e Fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci: **Salmeterolo:** Il Salmeterolo è un agonista selettivo dei beta-2-adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di

una lunga catena laterale che si lega all'esosito del recettore. Salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei beta-2-agonisti convenzionali a breve durata di azione. **Fluticasone propionato:** Il Fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotato di attività antiinfiammatoria glucocorticoida a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, senza gli effetti collaterali osservati a seguito della somministrazione sistemica dei corticosteroidi. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La farmacocinetica di Salmeterolo e Fluticasone propionato somministrati contemporaneamente per via inalatoria è simile a quella di ciascuno dei due composti somministrati separatamente. Pertanto ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente. **Salmeterolo:** Il Salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del Salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o meno). **Fluticasone propionato:** La biodisponibilità assoluta del Fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente fra il 10 ed il 30% della dose nominale in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici o con BPCO è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria. L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, quindi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere ingerita ma contribuisce in modo irrilevante all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, con una disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata. La distribuzione del Fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1150 ml/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 l) ed un'emivita di eliminazione terminale di circa 8 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%. Il Fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati. La clearance renale del Fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminata nelle urine, principalmente come metaboliti. La porzione principale della dose viene escretta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi sull'animale in cui il Salmeterolo xinafoato ed il Fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente, i soli elementi di rilievo per la salute umana erano gli effetti associati ad azioni farmacologiche eccessive. Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con Salmeterolo xinafoato hanno dato luogo a tossicità embriofetale solo ad alti livelli di esposizione. A seguito della co-somministrazione in ratti, a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, si è osservato l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Lattosio monoidrato. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 18 mesi. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare a temperatura non superiore a 30°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** La polvere per inalazione è contenuta in blister costituiti da una base preformata di PVC, coperta da alluminio laminato pelabile. La striscia a nastro è contenuta in un apparecchio plastico prestampato. Gli apparecchi in materiale plastico sono disponibili in scatole di cartone che contengono: 1 DISKUS da 28 dosi; 1 DISKUS da 60 dosi; 2 DISKUS da 60 dosi; 3 DISKUS da 60 dosi; 10 DISKUS da 60 dosi. Non tutte le confezioni possono trovarsi in commercio. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.** Il DISKUS eroga una polvere che viene inalata nei polmoni. Un contatore di dosi sul DISKUS indica il numero di dosi rimaste. Per le istruzioni dettagliate per l'uso vedere il Foglio Illustrativo per il Paziente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** SERETIDE DISKUS 50/100: 1 inalatore 28 dosi AIC: 034371017/M; 1 inalatore 60 dosi AIC: 034371043/M 3 inalatori 60 dosi AIC: 034371070/M. SERETIDE DISKUS 50/250: 1 inalatore 28 dosi AIC: 034371029/M; 1 inalatore 60 dosi AIC: 034371056/M; 3 inalatori 60 dosi AIC: 034371082/M. SERETIDE DISKUS 50/500: 1 inalatore 28 dosi AIC: 034371031/M; 1 inalatore 60 dosi AIC: 034371068/M; 3 inalatori 60 dosi AIC: 034371094/M. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 29 luglio 1999. **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO.** 21 maggio 2003.

SERETIDE™ e DISKUS™ sono marchi di proprietà del Gruppo GlaxoSmithKline.



presenta...

EasyOne Modello 2001 Spirometro diagnostico

EasyOne è

Facile

Veloce

Preciso

Affidabile

Versatile

Igienico

Portatile

EasyOne... Spirometria nell'Era Digitale.

Questo spirometro, grazie ad una **tecnologia digitale innovativa a ultrasuoni**, permette operazioni veloci, accurate ed affidabili. **EasyOne Modello 2001** è ideato per un ampio range di test di funzionalità respiratoria nella medicina di base, in pneumologia, nella medicina del lavoro e in qualsiasi reparto ospedaliero. EasyOne offre l'automatica comparazione con i valori teorici, confronto pre e post broncodilatazione, e test di controllo

di qualità che misura lo sforzo del paziente con facili messaggi che aiutano a fare correttamente la spirometria.

EasyOne fornisce curve in tempo reale, e un'opzionale stampa a colori ne fornisce una facile lettura e interpretazione.

Il boccaglio esclusivo **Spirette®**/uso singolo **minimizza il rischio di infezioni-crociate.**

Il Modello 2001 è compatto, registra fino a 700 pazienti ed è alimentato a batteria, per facilitarne la massima portatilità.



www.ndd.ch

Rappresentante per l'Italia



old world charm

a fierce passion for the future

the latest advances in chest medicine

Think
Montréal

CHEST | 
2005

October 29 ~ November 3, 2005
Montréal, Québec, Canada

AMERICAN COLLEGE OF
 **CHEST**
P H Y S I C I A N S



CANADIAN THORACIC SOCIETY
SOCIÉTÉ CANADIENNE DE THORACOLOGIE



I motivi per iscriversi all'ACCP

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

Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in "chest medicine". CHEST infatti offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica. L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (ACCP) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in "chest medicine". In questi anni l'ACCP si è confermata come la fonte mondiale più importante ed autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di continuo aggiornamento medico garantiscono ai membri dell'ACCP un'informazione aggiornata sui progressi della ricerca e della pratica clinica. I 16.000 membri dell'ACCP costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono ad un progressivo miglioramento della pratica clinica.

Un Membro dell'American College of Chest Physicians, può:

- › ricevere CHEST, il giornale più letto nel mondo dai broncopneumologi*;
- › partecipare al continuo aggiornamento medico attraverso corsi e incontri organizzati dall'ACCP, utilizzare programmi educazionali e consultare il sito Web disponibile 24 ore su 24;
- › ottenere importanti agevolazioni per meeting di aggiornamento, corsi di self-assessment e tutte le iniziative editoriali dell'ACCP;
- › partecipare a gruppi di specialisti interessati in broncopneumologia, chirurgia cardiotoracica, "sleep medicine", rianimazione e terapia intensiva, "home care", ecc;
- › leggere il proprio nome nella "Directory" e nei "Referral Guides" dei Membri dell'ACCP disponibili su supporto cartaceo e on-line;
- › ricevere "ChestSoundings" pubblicazione trimestrale dei membri e "Pulmonary Perspectives" pubblicazione scientifica dell'ACCP;
- › accedere al sito Web dell'ACCP che informa tempestivamente on-line sul Congresso Mondiale Virtuale delle Malattie Toraciche, sulle linee guida di pratica clinica e altro (www.chestnet.org).

* Tariffe speciali per Membri Alleati

www.chestnet.org



I vantaggi di essere iscritti all'ACCP

Essere membro dell'ACCP vuol dire impegno, partecipazione e interazione quotidiane con la comunità mondiale di Pneumologia, con grandi vantaggi per la nostra formazione individuale e la crescita culturale della nostra disciplina.

Matteo Sofia, MD, FCCP, Napoli

Un'occasione per essere in contatto con i migliori specialisti nel campo delle malattie del torace ed aggiornarsi in tempo reale; un ambiente scientifico di alto profilo in grado di indirizzare la nostra pratica clinica verso il futuro.

Federico Venuta, MD, FCCP, Roma

Sono membro dell'ACCP dal 1996. L'affiliazione mi ha permesso di condividere irrinunciabili benefici: la disponibilità di sempre nuove informazioni direttamente collegate alla soluzione dei problemi clinici, un aggiornamento realmente continuo e non episodico, casuale, opportunistico. Un sempre maggiore interesse nei confronti del Capitolo Italiano da parte anche di giovani pneumologi può contribuire in maniera determinante alla crescita di una comunità scientifica motivata e partecipe.

Giuseppe Montesano, MD, FCCP, Matera

Essere membro affiliato ACCP mi ha consentito di ricevere uno dei più ricchi ed autorevoli giornali di malattie toraciche CHEST, di avere accesso via Web a tutti i numeri pubblicati, di ricevere i cd interattivi CME, nonché di far parte dei network scientifici, il tutto per una cifra irrisoria. Consiglio a tutti i colleghi specializzandi di approfittarne per avere a disposizione uno strumento scientifico di qualità che aiuti la loro formazione e li introduca alla comunità scientifica.

Stefano Picciolo, MD, Membro Affiliato ACCP, Messina

Gli iscritti internazionali* all'ACCP

Fellow o Membro Internazionale

L'iscrizione a candidato come *Fellow o Membro Internazionale*, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa \$174 all'anno.

Membro Affiliato

Uno specializzando in "chest medicine" (broncopneumologia, cardiologia, critical care, ecc.), può candidarsi come Membro Affiliato. L'iscrizione, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa \$48 all'anno per la durata della sua specializzazione e per i due anni successivi. Al termine di questo periodo l'iscrizione avviene come Fellow o Membro.

Membro Alleato

Infermieri, fisioterapisti e amministratori, specializzati in "chest medicine", possono candidarsi come Membri Alleati (internazionali) al costo di \$60 all'anno. Per i Membri Alleati l'abbonamento a CHEST costa \$84 all'anno.

* Stati Uniti e Canada esclusi.

Quattro modi per ottenere più informazioni su come iscriversi

TELEFONO
081 7283144

FAX
081 8046977

E-MAIL
fdeblasio@qubisoft.it

MAIL
Segreteria Nazionale ACCP
Dott. Francesco de Blasio
Clinic Center SpA
Via Cintia Parco San Paolo
80126 Napoli

Si prega di includere nome, indirizzo, città e provincia, oltre al numero di telefono o fax insieme alla corrispondenza. Inoltre si prega di indicare la categoria di iscrizione desiderata e inizialmente non inviare denaro.

AMERICAN COLLEGE OF



P H Y S I C I A N S

Capitolo Italiano **Italian Chapter**

Regent: Prof. Giuseppe Di Maria (Catania, Italy)

Congresso Nazionale National Meeting

Presidenti:

Dario Olivieri, MD, FCCP (Parma)
Giuseppe Di Maria, MD, FCCP (Catania)

Chairmen:

Francesco de Blasio, MD, FCCP (Napoli)
Mario Polverino, MD, FCCP (Cava de' Tirreni, SA)
Mario Del Donno, MD, FCCP (Benevento)

4 - 6 maggio 2006

Città della Scienza
Napoli, Italy



Segreteria Organizzativa

G.P. Pubbliche Relazioni s.r.l.

tel. 081 401201 - 412835

fax 081 404036

e-mail gp.congress@tin.it

Si può dare di più al Paziente

Guida
Educazionale
per il Paziente

Tosse

Riconoscere e trattare
un problema con molte cause



AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS
Department of Health and Science Policy
Committee on Health and Science Policy
Consensus Panel on Managing Cough
as a Defense Mechanism and as a Symptom

Per informazioni e ordini:

MIDIA srl

Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442

midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

AMERICAN COLLEGE OF

P H Y S I C I A N S

Un Antibiotico al servizio del Clinico*

* Bassetti M et al., Farmaci Essenziali, 2, 5, 2002

OCTEGRÀ 400 mg
J01MA14 moxifloxacina cloridrato



INNOVA PHARMA

LE COSE O SONO COMPLETE O NON LO SONO

Da oggi il controllo dell'asma può essere **TOTALE**, non solo parziale. Il nuovo studio **GOAL** ha dimostrato che il **CONTROLLO TOTALE** dell'asma è raggiungibile. Ai vostri pazienti asmatici voi adesso potete offrire la possibilità di vivere la vita: senza l'uso di salbutamolo, senza sintomi, senza risvegli notturni, senza riacutizzazioni.



SERETIDE™
Salmeterolo xinafoato+Fluticasone propionato R03AK06
Per il controllo totale dell'asma.