

# Immunizzazione contro le malattie respiratorie

## Introduzione



### Punti chiave

- **Mentre la copertura della vaccinazione per la pertosse è elevata in Europa, quelle per influenza, malattia pneumococcica e tubercolosi sono estremamente variabili.**
- **I gruppi dei vaccinati meno vulnerabili possono avere un effetto protettivo di "immunizzazione di branco" sull'intera società riducendo la trasmissione entro la popolazione.**
- **I nuovi vaccini contro lo *Streptococcus pneumoniae* offrono la possibilità di una netta riduzione della sua forma invasiva.**
- **L'unico vaccino disponibile contro la tubercolosi risale alla prima metà del XX secolo. Anche se generalmente è sicuro, la sua efficacia è limitata e non garantisce una protezione completa.**

La protezione della popolazione con i vaccini contro le infezioni è stata una delle più rilevanti acquisizioni della sanità pubblica ed è di considerevole importanza nel controllo della patologia respiratoria. Questo capitolo discute l'impiego dei vaccini per la prevenzione dell'influenza stagionale e pandemica, della pertosse, dell'infezione da pneumococco e della tubercolosi (TBC).

## Influenza

Dopo la Seconda Guerra Mondiale la vaccinazione è divenuta la strategia principale per prevenire e controllare l'influenza stagionale e pandemica nel mondo. Le linee guida della European Respiratory Society (ERS) e della European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) definiscono l'influenza una malattia acuta, di solito febbrile, con uno o più dei seguenti sintomi: cefalea, mialgia (algie muscolari) tosse e faringodinia. L'influenza è causata dai virus dell'influenza. Anche se la maggior parte dei casi hanno breve durata, senza conseguenze, le epidemie stagionali abituali comprendono quote significative di forme gravi e decessi, specialmente tra la popolazione anziana e tra coloro che sono affetti da patologie croniche. I virus di tipo A causano le forme più gravi e si associano a epidemie e pandemie. Mutazioni spontanee delle proteine di superficie virali, emoagglutinine e neuroaminidasi, sono responsabili della cosiddetta

“

## *Il vaccino contro l'influenza dovrebbe essere somministrato ogni anno a soggetti a rischio di complicazioni causate dall'influenza*

”

“deriva antigenica”. Se questa provoca un cambiamento delle strutture aminoacidiche virali, gli anticorpi preesistenti potrebbero non essere in grado di legarsi alle particelle virali in modo sufficiente a prevenire la malattia. Il fenomeno è responsabile delle ondate di influenza osservate ogni anno nel mondo. Gli episodi di influenza aviaria sono molto più gravi delle forme comuni stagionali e provocano una malattia grave, con una mortalità di oltre il 50%. Occasionalmente si sviluppa un nuovo ceppo, per il quale molte persone hanno un'immunità limitata o assente, di conseguenza si verifica una pandemia mondiale, come nel 2009. Essa è stata causata dal virus dell'influenza A (H1N1), che si è diffuso in due ondate, una modesta primaverile/estiva e una più sostenuta in autunno e nel primo inverno, con moderata intensità.

Quasi tutti i casi di influenza nel 2009 sono stati causati dal virus pandemico. Durante la pandemia è stata implementata la sorveglianza dei casi respiratori acuti ospedalizzati con varie modalità da 10 nazioni dell'Unione Europea (EU), con 9.469 casi confermati dalle indagini di laboratorio e 569 decessi. Le forme gravi di malattia e le morti sono state più frequenti negli individui di oltre 65 anni e in quelli con patologie sottostanti, anche se nel 25% dei casi gravi queste ultime erano assenti.

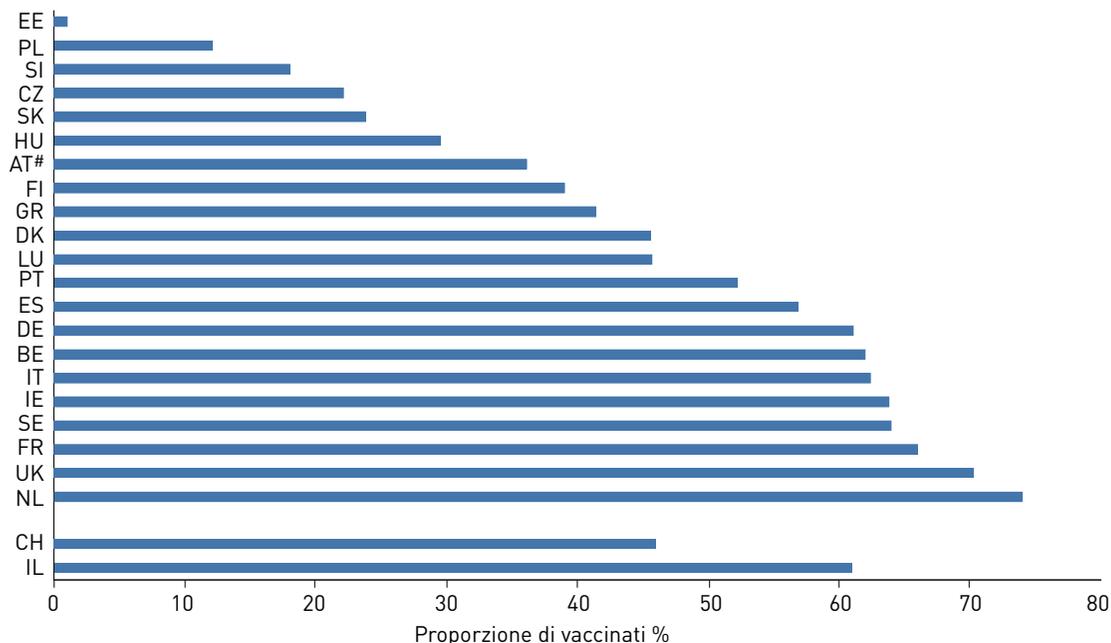
Il vaccino per l'influenza stagionale si è rivelato efficace nel prevenire i casi di influenza confermati dalle indagini di laboratorio negli adulti sani (16 – 65 anni di età) e nei bambini (6 anni di età ed oltre). L'evidenza dell'efficacia del vaccino è molto più limitata in relazione alla prevenzione di complicazioni come la polmonite, l'ospedalizzazione e la mortalità specifica per influenza e globale. Tuttavia vaccinare i bambini potrebbe avere un effetto protettivo per i non vaccinati di tutte le età che vivono nella stessa comunità, dato che previene la trasmissione. L'evidenza scientifica suggerisce che sarebbe vantaggioso vaccinare gli anziani e i soggetti con malattie croniche.

Le linee guida ERS/ESCMID raccomandano che la vaccinazione anti-influenzale dovrebbe essere somministrata ogni anno a chi è a rischio di complicazioni in corso di influenza. La vaccinazione è indicata per gli adulti immunocompetenti che appartengono a una o più delle seguenti categorie: oltre 65 anni di età; residenti in istituti (come le case di cura); patologia cardiaca cronica; patologia respiratoria cronica; diabete mellito; patologia renale cronica; emoglobinopatie; donne che saranno nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza nel periodo dell'influenza. Inoltre le linee guida suggeriscono la vaccinazione annuale per gli operatori sanitari, specialmente in contesti dove vengono trattati anziani o altri gruppi ad alto rischio. La figura 1 mostra le quote di vaccinazione in Europa negli individui oltre 65 anni durante il periodo dell'influenza 2008 – 2009.

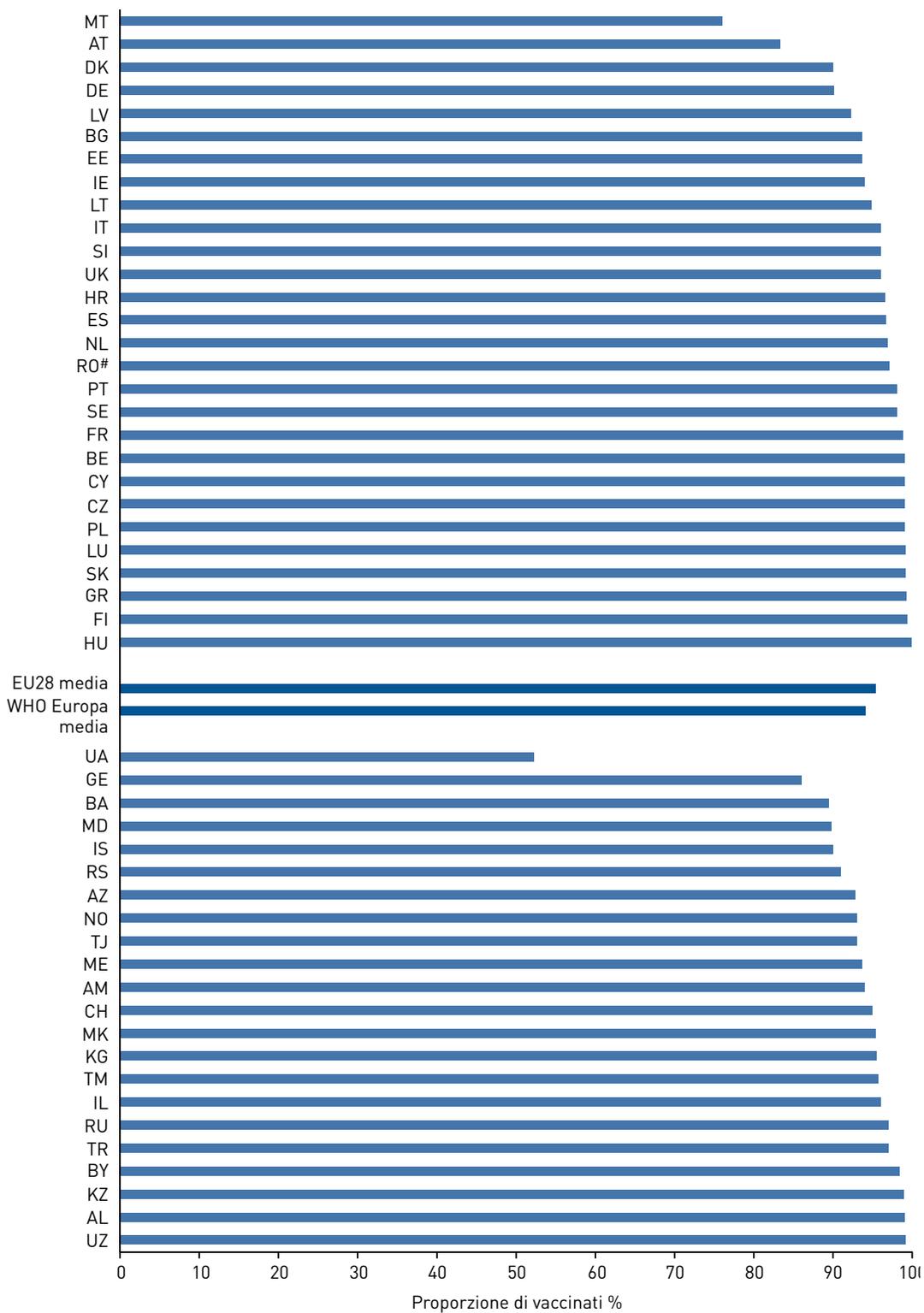
## Pertosse

L'infezione da *Bordetella pertussis*, conosciuta come pertosse o tosse convulsiva, è una delle principali cause di morte prevenibili con la vaccinazione. Nel mondo si stima che si verifichino 50 milioni di casi di pertosse, con 300.000 decessi ogni anno, soprattutto in bambini non vaccinati di età inferiore ai 12 mesi. L'infezione da *B. pertussis* causa di solito sintomi lievi o atipici negli adulti e negli adolescenti. Dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale di malattie che si manifestano con tosse che duri oltre 1 – 2 settimane. La pertosse può anche causare infezioni in adulti con comorbidità come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è una delle cause meno comuni di riacutizzazione di BPCO. Mostra una stagionalità lieve, con un incremento modesto in estate ed in autunno. La figura 2 mostra la percentuale di bambini al loro primo compleanno pienamente vaccinati contro la pertosse. La copertura vaccinale è alta nelle 28 nazioni di EU.

I programmi di vaccinazione sono variabili nelle nazioni europee, così come le indicazioni alla vaccinazione di rinforzo in adolescenti e adulti. Queste differenze di approccio sono almeno in parte correlate alla corrispondente variabilità dell'incidenza della pertosse, appunto negli adolescenti e negli adulti in Europa. Dati da EUVAC-NET mostrano l'incremento del numero dei casi segnalati nelle nazioni della EU e dell'Area Economica Europea



**Figura 1** – Vaccinazione anti-influenzale: proporzione della popolazione di età  $\geq 65$  anni vaccinata, 2008–2011. Dati non disponibili per altri Paesi. #: Austria, dati del 2006. Dati da: Organisation for Economic Cooperation and Development.



**Figura 2** – Vaccinazione anti-pertosse: quota di bambini pienamente vaccinati entro 1 anno di età. Dati dell'anno disponibile più recente (2005–2010). #: Romania, dati del 2004. Dati dal World Health Organization European Health for All Database.

(EEA)/Associazione Europea del Libero Commercio (EFTA) tra il 2006 e il 2009, dal 3.75 al 4.89 per 100.000 abitanti; il gruppo maggiormente interessato è quello tra 5 – 14 anni di età, con una quota di casi confermati leggermente sopra 17 per 100.000.

Il problema principale dell'analisi epidemiologica della patologia è l'eterogeneità della sorveglianza per la pertosse, soprattutto nei termini dei sistemi impiegati, della copertura, dei metodi di laboratorio e della definizione dei casi che viene applicata.

## *Streptococcus pneumoniae*

Nonostante la buona accessibilità agli antibiotici, lo *Streptococcus pneumoniae* rimane una causa significativa di malattia e morte nel mondo. Causa numerosi tipi di infezioni cliniche, invasive e noninvasive; è una delle cause principali di riacutizzazione di BPCO; è inoltre il patogeno più frequentemente riscontrato come responsabile di polmoniti acquisite in comunità (CAP). La polmonite da pneumococco è accompagnata da batteriemia nel 10 – 30% dei casi.

*S. pneumoniae* sta acquisendo resistenza all'attività di numerosi agenti antimicrobici in vitro; anche se rimangono interrogativi aperti riguardo all'impatto clinico di questo fenomeno, un numero sempre più elevato di segnalazioni indica che la resistenza può indurre a un numero maggiore di fallimenti nella terapia, se non a una mortalità più elevata.

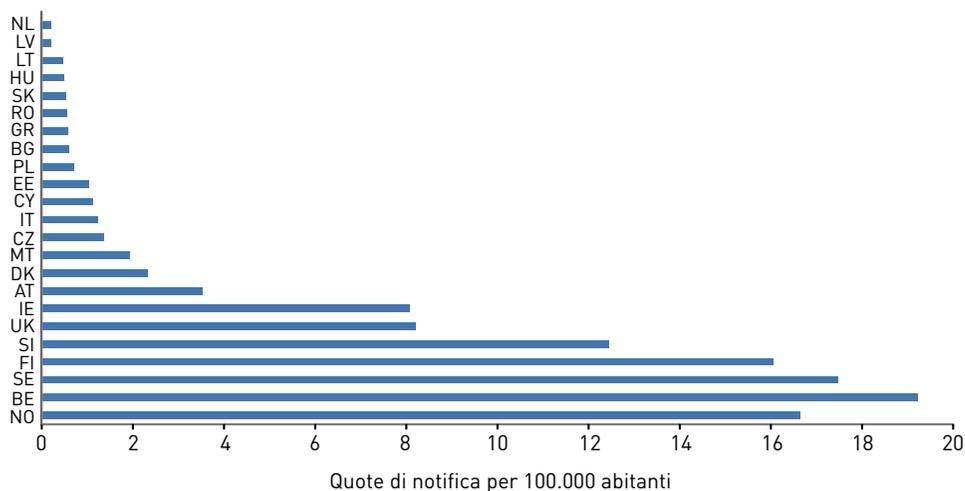
Le quote di incidenza della patologia pneumococcica invasiva, segnalata da studi eseguiti in Europa e USA, indicano un valore globale di 11 – 23.2 per 100.000 abitanti, giungendo a 16.2 – 59.7 per 100.000 adulti oltre i 65 anni. Gli studi in questione sono stati eseguiti tra il 1995 e il 2003, prima della diffusione del vaccino coniugato contro lo pneumococco nei bambini, che è stato associato a un effetto tipo "immunità di branco", con la conseguente riduzione della malattia pneumococcica invasiva negli adulti non vaccinati.

Dati dal Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC) in nazioni EEA indicano una lenta diminuzione nella quota di casi confermati e notificati di malattia pneumococcica invasiva tra il 2006 al 2009, da 5.92 casi per 100.000 abitanti a 4.32 casi per 100.000 abitanti (figura 3). Si deve comunque rilevare che vi è una vasta eterogeneità del tipo dei sistemi di sorveglianza nelle diverse nazioni, così come nella loro copertura e nella definizione dei casi usata; inoltre in alcuni Paesi non è stato eseguito alcun tipo di sorveglianza in assoluto.

Lo sviluppo di vaccini efficaci contro lo pneumococco è stato

“  
La  
copertura  
della  
vaccinazione  
per la pertosse  
è alta in  
Europa

”



**Figura 3** – Quote di infezione pneumococcica invasiva, 2009. Non vi sono dati disponibili per alcuni Paesi. Dati da: European Centre for Disease Control and Prevention Annual Epidemiological Report 2011.

ostacolato dalla scarsa immunogenicità dei polisaccaridi batterici di superficie. Nei primi anni 1980 è stato commercializzato negli USA e successivamente in Europa un vaccino contenente polisaccaridi capsulari purificati da 23 sierotipi tra gli pneumococchi conosciuti (PPV-23). Questi 23 sierotipi sono coinvolti in circa l'85-90% dei casi di malattia pneumococcica invasiva negli adulti. Questo vaccino polisaccaridico stimola la risposta immune da parte di linfociti B a vita breve, stimolandoli a differenziarsi in plasma cellule, che producono anticorpi, senza che vengano prodotte cellule B con memoria. La risposta immunologica anticorpale è dipendente da età e sierotipo ed è generalmente inferiore negli anziani, rispetto agli adulti più giovani. Non si verifica risposta di memoria, in seguito a una vaccinazione di rinforzo.

Le linee guida ERS/ESCMID indicano che il vaccino PPV-23, basato sui polisaccaridi pneumococcici, previene la forma invasiva della malattia negli anziani e nei gruppi ad alto rischio; dovrebbe essere somministrato a tutti gli adulti a rischio di patologia pneumococcica, includendo quelli di oltre 65 anni, quelli istituzionalizzati e quelli affetti da demenza, comizialità, insufficienza cardiaca congestizia, patologia cerebrovascolare, BPCO, precedenti polmoniti in anamnesi, malattia cronica del fegato, diabete mellito, assenza funzionale o anatomica della milza o perdita cronica di liquido cerebrospinale.

Per aumentare l'immunogenicità dei vaccini pneumococcici ne sono state elaborate forme coniugate. Gli antigeni polisaccaridici sono legati chimicamente a un carrier proteico altamente immunogenico (come la tossina del tetano e della difterite). Questo processo porta all'induzione di una risposta dipendente sia dalle cellule B che T e a una risposta di memoria in seguito a una dose di rinforzo del vaccino.

Nel 2000 è stato approvato negli USA un vaccino coniugato contenente polisaccaridi capsulari da 7 sierotipi di pneumococco (PCV-7), destinato a bambini sotto i 2 anni. Il miglioramento apportato dalla vaccinazione è stato quello di una forte diminuzione della malattia invasiva da pneumococco, causata dai sierotipi del vaccino. Dato che i bambini sono

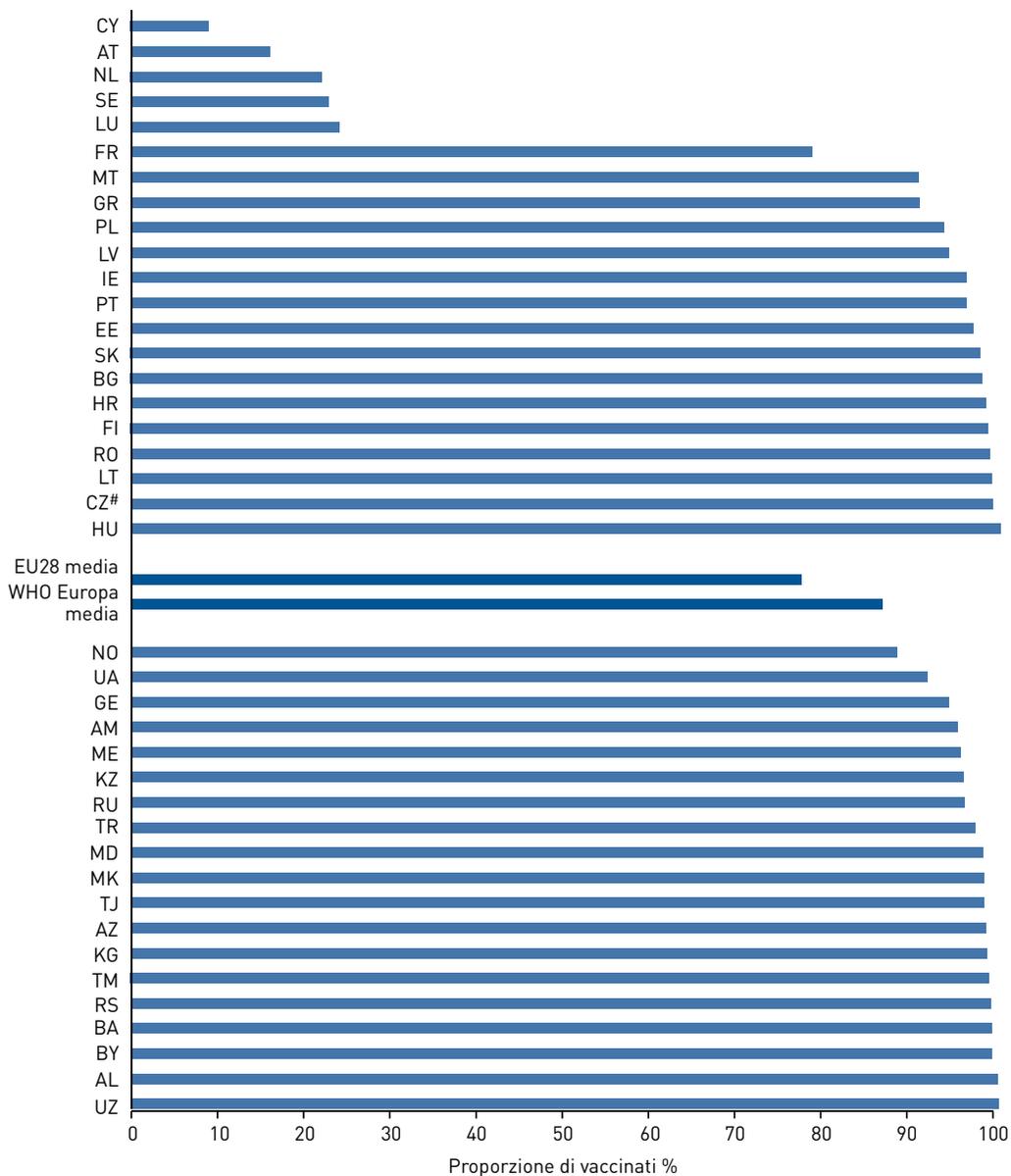


la principale riserva di *S. pneumoniae* (circa il 60% di essi ne è portatore) la riduzione di questa quota nella popolazione ha avuto un effetto benefico sulla circolazione del batterio, con un effetto di "immunità di branco" negli adulti. Un altro effetto benefico addizionale che è seguito all'introduzione di PCV-7 è stato la riduzione delle forme di malattia invasiva da *S. pneumoniae* resistenti alla terapia antimicrobica. Nuovi vaccini coniugati sono attualmente in fase di valutazione nei bambini e negli adulti: una versione di vaccino 10-valente (PCV-10) che è stata approvata in oltre 30 nazioni, e una versione 13-valente (PCV-13). L'aumentata copertura dei sierotipi grazie a questi vaccini, in particolare del PCV-13 può estendere i benefici clinici dei vaccini coniugati nella popolazione adulta a rischio di malattia da pneumococco. Le strategie di vaccinazione basate sull'uso di vaccini più efficaci, in particolare il PCV-13, sono attese avere un impatto sostanziale sulla sanità pubblica riguardo alla malattia infettiva e i costi del servizio sanitario, riducendo l'onere dell'infezione pneumococcica. Tuttavia vi è la preoccupazione che, dopo l'introduzione del vaccino coniugato PCV-7, i sierotipi coperti dal vaccino possano essere rimpiazzati da quelli che non lo sono. Di conseguenza l'introduzione di nuovi vaccini coniugati nel 2010 (PCV-10 e PCV-13) richiede un attento monitoraggio.

## *Tubercolosi*

La vaccinazione contro la TBC viene trattata anche nel capitolo 17. In pratica il solo vaccino disponibile è il bacillo di Calmette-Guérin (BCG), che risale alla prima parte del XX secolo. Milioni di dosi di BCG sono state usate nel mondo con un buon profilo di sicurezza ed efficacia nella prevenzione della TBC invasiva nei bambini. Tuttavia la protezione indotta contro la TBC polmonare in adulti e bambini non è completa e i risultati degli studi epidemiologici sulla durata della protezione sono inconsistenti. Nei pazienti immunocompromessi (infetti da HIV) la vaccinazione con BCG sembra essere associata con un rischio maggiore di complicazioni e anche con la disseminazione dell'infezione da BCG. La quota della vaccinazione con BCG nei bambini della EU è variabile. Le politiche sanitarie variano dal non uso del BCG, alla vaccinazione di tutti i bimbi alla nascita, nell'infanzia, all'inizio della scuola e successivamente nel corso degli anni scolastici. Le quote di vaccinazione infantile nelle diverse nazioni appartenenti e non appartenenti alla EU sono presentate nella figura 4.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) in Europa raccomanda che la vaccinazione anti BCG non dovrebbe essere somministrata ai bambini HIV positivi in aree a bassa incidenza di TBC; in aree con alta incidenza, dovrebbe essere riservata solo a bambini HIV positivi asintomatici. La WHO non raccomanda la vaccinazione con BCG in adolescenti e adulti, compresi quelli



**Figura 4** – Quote di vaccinazione con Bacillo di Calmette-Guérin, entro 1 anno di età. Dati dell'anno disponibile più recente (2007–2010). #: Repubblica Ceca, dati del 2006. Non vi sono dati disponibili per alcuni Paesi. Dati da: World Health Organization European Health for All Database.

“  
*Il BCG ha un buon profilo di sicurezza ed efficacia nella prevenzione della TBC invasiva nell'infanzia*  
”

con infezione da HIV, a causa della scarsa-assente evidenza di protezione contro forme polmonari di TBC.

Sono stati sviluppati nuovi vaccini, comprendenti sia vaccini terapeutici per la terapia immune come adiuvanti alla chemioterapia e vaccini potenzialmente preventivi. Sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia.

### *Sviluppi e necessità della ricerca*

- È necessario migliorare la raccolta dei dati epidemiologici e la sorveglianza in Europa
- Si dovrebbero utilizzare interventi attivi per aumentare le vaccinazioni contro influenza e pneumococco.
- È necessario un vaccino migliore contro la TBC.
- È necessaria una politica europea uniforme riguardo alla vaccinazione contro la TBC in bambini, adolescenti, adulti, operatori sanitari e immigrati

### *Lecture ulteriori*



- Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
- Immunization of people living with HIV and people at risk of HIV infection: clinical protocol for the WHO European region. In: HIV/AIDS Treatment and Care: Clinical Protocols for the WHO European Region. Copenhagen, World Health Organization, 2007; pp. 438–464. [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/78502/E90840\\_Chapter\\_12.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78502/E90840_Chapter_12.pdf)
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 179–180.
- Kaufmann SHE. Fact and fiction in tuberculosis vaccine research: 10 years later. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 633–640.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737–1746.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: Suppl. 6, E1–E59.
- Zepp F, Heining U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 557–57



# Principi delle indagini respiratorie

## Introduzione



### Punti chiave

- **L'anamnesi dettagliata dovrebbe essere sempre il primo passo per la diagnosi.**
- **L'esame obiettivo fornisce indizi cruciali per approfondire la diagnosi con procedure più avanzate.**
- **Test di laboratorio microbiologici, istologici e citologici possono diagnosticare ed escludere un gran numero di malattie.**
- **Le prove di funzionalità respiratoria permettono di determinare la gravità, di monitorare la terapia e di fornire indicazioni diagnostiche.**
- **Tutta una serie di tecniche, radiologiche e non, permettono al medico di visualizzare problemi all'interno del torace e possono essere utilizzate come guida per le procedure più invasive.**

Le malattie respiratorie sono di origine molteplice, come è stato riportato in dettaglio nei precedenti capitoli del libro. La diagnosi e i controlli richiedono varie procedure di indagine, che dovrebbero essere applicate secondo una metodica di valutazione progressiva, appropriata ed efficace dal punto di vista dei costi.

## Anamnesi

La raccolta attenta dell'anamnesi è sempre il primo passo diagnostico e rappresenta una modalità di approccio essenziale al paziente. Sintomi respiratori specifici comprendono la dispnea, suoni respiratori anomali (come sibili o stridore), raucedine, tosse con o senza produzione di espettorato, emottisi, russamento e dolore toracico. Ciascuno di essi può essere di inizio (acuto o cronico) e gravità differenti, isolato o combinato e talvolta accompagnato da sintomi generali della malattia, come febbre, perdita di peso, edema, sudorazioni notturne, nicturia o sonnolenza diurna.

Per alcuni ambiti patologici possono essere utili questionari specifici; per esempio in caso di malattie allergiche, occupazionali o di sospetta sindrome delle apnee del sonno.

Spesso la raccolta dell'anamnesi permette – o almeno suggerisce – la diagnosi prima degli accertamenti.

“

*L'anamnesi accurata è sempre il primo passo diagnostico ed è un approccio essenziale al paziente*

”

## Esame obiettivo

L'esame obiettivo segue classicamente una sequenza: ispezione, palpazione (sentire con le mani) percussione e auscultazione (ascoltare con lo stetoscopio). L'ispezione può rivelare segni fisici importanti, come cianosi, tipo di respirazione anormale, dita a bacchetta di tamburo, deformità della gabbia toracica, edema, sindrome della vena cava superiore o sindrome di Horner. La percussione può rivelare aree di ottusità (per es. versamento pleurico) o iperrisonanza (per es. pneumotorace) e l'auscultazione può identificare suoni respiratori anormali, come sibili, rantoli, rumori da sfregamento pleurico, segni che sono caratteristici di malattie respiratorie particolari. La anamnesi e l'esame obiettivo provvedono gli indizi essenziali per la possibile malattia respiratoria sottostante, guidando la selezione dei metodi diagnostici appropriati: esami di laboratorio, prove di funzionalità respiratoria, tecniche radiologiche e/o procedure biotiche.

## Metodi di laboratorio

Per la diagnosi di malattie respiratorie sono disponibili prove di laboratorio di routine su sangue e urine, numerose prove specifiche su sangue e altri test (tabella 1). L'esame dell'espettorato comprende l'esame batteriologico, la differenziazione cellulare, eosinofili compresi e la misura di vari mediatori dell'infiammazione. I gas o i condensati nell'espirato, come il monossido di carbonio e la frazione di ossido nitrico sono usati come marcatori dell'infiammazione e di altre malattie.

## Test di microbiologia

I test di microbiologia hanno un ruolo essenziale nell'indagine diagnostica delle malattie respiratorie infettive causate da virus, batteri, funghi o parassiti. Essi comprendono l'esame dell'espettorato, spontaneo o indotto e di campioni acquisiti da tecniche biotiche invasive (discusse ulteriormente in seguito). Le tecniche batteriologiche standard di microscopia diretta e culturali sono spesso integrate da quelle di biologia molecolare (PCR) per determinare il DNA (o RNA) del microorganismo. Testare la suscettibilità all'agente antimicrobico è molto importante dal punto di vista clinico.

I test sierologici per confermare particolari infezioni comprendono l'identificazione degli antigeni batteriologici o virali rilevanti e la misura di anticorpi specifici, in particolare la dimostrazione della salita del titolo anticorpale. L'individuazione dell'antigene urinario può permettere la diagnosi rapida delle infezioni da pneumococco e legionella.

I virus respiratori possono essere posti in cultura utilizzando differenti materiali, più facilmente utilizzando tamponi nasali o faringei. I test sierologici permettono in generale solo una diagnosi retrospettiva; le immunoglobuline M specifiche possono essere di maggior valore diagnostico.

La diagnosi di laboratorio delle infezioni polmonari fungine è solitamente basata sull'isolamento dell'organismo dalle colture, dall'esame istologico e dai test sierologici, ma anche con la microscopia diretta dopo colorazioni speciali (per es. *Pneumocystis jirovecii*).

Le infezioni polmonari parassitarie possono essere identificate dall'esame microscopico di certi materiali, (per es. feci, sangue), test sierologici o istologici.

### *Esame istologico e citologico*

L'istologia e la citologia giocano un ruolo centrale nella diagnosi di molte malattie respiratorie maligne e benigne, comprese le infezioni. A parte l'esame dell'espettorato, che può venire esaminato citologicamente, i campioni vengono acquisiti utilizzando varie tecniche biottiche (discusse ulteriormente in seguito) e sono inviati per la valutazione istologica e/o citologica.

Malattia	Test
Embolia polmonare	D-dimero
Enfisema ereditario	$\alpha_1$ -antitripsina
Fibrosi cistica	Test genetici specifici
Cancro del polmone	Marcatori tumorali (per es. CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC)
Mesotelioma maligno	Marcatori Tumorali (mesotelina, osteopontina, fibulina)
Polmonite	Procalcitonina
Infezione tubercolare (latente)	Test cutaneo alla tuberculina, test di rilascio dell'interferone gamma
Dispnea non determinata	NT-proBNP (aumenta nello scompenso cardiaco)
Sarcoidosi	Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
Alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità)	Anticorpi precipitanti specifici
Asma	Immunoglobuline E totali e specifiche, test cutanei con allergeni
Malattie eosinofile	Eosinofili
Collagenopatie	Test immunologici come il fattore reumatoide
Versamento pleurico	Proteine totali, LDH, glucosio, colesterolo ed altro nel versamento

**Tabella 1** – Test di laboratorio specifici per alcune malattie respiratorie. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LDH: lattico deidrogenasi.

Le tecniche istopatologiche convenzionali sono spesso integrate dall'immunoistochimica usando marcatori specifici per la differenziazione di neoplasie gravi, così come il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule e il linfoma maligno. Inoltre i risultati dei test diagnostici molecolari possono avere implicazioni terapeutiche (il "bersaglio" del trattamento) e prognostiche importanti in certi tipi di cancro del polmone non a piccole cellule (per es. se sono presenti mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico, EGFR).

L'esame citopatologico è usato principalmente nella diagnosi di patologie maligne (per es. essudati maligni). La sua applicazione all'esame del liquido di broncolavaggio può essere utile per la diagnosi di alcune malattie interstiziali, come l'alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità), polmonite eosinofila, proteinosi alveolare e l'asbestosi. Infine l'esame autoptico del polmone può fornire informazioni importanti circa la malattia sottostante, ma al giorno d'oggi viene eseguito raramente.

## Prove di funzionalità respiratoria

Le prove di funzionalità respiratoria hanno un loro ruolo clinico, le cui caratteristiche principali sono: la diagnosi, la valutazione della gravità, il monitoraggio della terapia e la valutazione della prognosi.

### Spirometria

La spirometria (figura 1) è il test di funzionalità respiratoria più importante – misura la capacità vitale (VC) e il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1). Questo permette di discriminare le malattie respiratorie ostruttive e restrittive. Se il volume espiratorio viene misurato con l'integrazione elettrica del flusso delle vie aeree (usando uno pneumotacografo), possono essere registrate anche curve flusso – volume massimali. Questi test sono usati per



**Figura 1** – a) Paziente che esegue la spirometria. b) Interpretazione delle curve spirometriche. Riprodotto da Garbe, 2010.

misurare gli effetti dei farmaci broncodilatatori sulla reversibilità dell'ostruzione ed anche per determinare la risposta ai test di provocazione bronchiale. I misuratori del picco di flusso che misurano il grado di broncocostrizione, fanno parte delle strumentazioni semplici utilizzabili dai pazienti al proprio domicilio.

### ***Capacità polmonare e resistenza delle vie aeree***

La capacità polmonare totale può essere determinata usando le tecniche di diluizione dei gas o la pletismografia corporea. Il secondo metodo permette di misurare anche le resistenze delle vie aeree. La tecnica dell'oscillazione forzata, che misura la resistenza totale del sistema respiratorio, ha il vantaggio che il paziente non deve svolgere manovre respiratorie specifiche.

### ***Capacità di diffusione***

La capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (conosciuto anche come fattore di trasferimento) viene di solito misurata con il test del respiro singolo e misura la funzione globale del polmone come scambiatore di gas.

### ***Emogasanalisi***

L'emogasanalisi arteriosa (ABG) misura la tensione di ossigeno ( $\text{PaO}_2$ ) e quella di anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ) nel sangue arterioso ed è uno dei test diagnostici più utili: il sangue può essere campionato direttamente dall'arteria, o se ne può effettuare una stima dal sangue capillare, per esempio, del lobo dell'orecchio riscaldato. La misura della ABG permette la diagnosi di ipossiemia ( $\text{PaO}_2$  diminuita) con o senza ipercapnia ( $\text{PaCO}_2$  aumentata), un indice sensibile di scambio polmonare dei gas inefficiente, che viene anche utilizzato per definire l'insufficienza respiratoria.

La misura della  $\text{PaO}_2$  respirando ossigeno al 100% viene talvolta usata per stimare lo shunt anatomico destro – sinistro. La saturazione arteriosa di ossigeno ( $\text{SaO}_2$ ) rappresenta la percentuale di siti di legame sulla molecola dell'emoglobina occupati dall'ossigeno e offre un metodo non invasivo per stimare l'ossigenazione del sangue arterioso; può essere misurata direttamente da un ossimetro con una sonda attaccata a un dito o al lobo dell'orecchio. La  $\text{PaCO}_2$  può anche essere stimata in modo noninvasivo, utilizzando un elettrodo transcutaneo, ma tale sistema non è ancora utilizzato così ampiamente come l'ossimetro. La misura della ABG permette anche di valutare i disordini dell'equilibrio acido-base.

### ***Test da sforzo cardiopolmonare***

IL test cardiopolmonare da sforzo (CPET), con la determinazione della ventilazione al minuto, della frequenza cardiaca e respiratoria, il consumo di ossigeno e l'emissione di anidride carbonica, consente una misurazione obiettiva della capacità di sforzo

“  
La HRCT ha  
migliorato  
considerevol-  
mente la  
diagnosi delle  
interstiziopatie  
polmonari  
diffuse  
”

(spiroergometria). I test più semplici impiegano le misurazioni della pressione parziale di ossigeno nel sangue capillare durante l'esercizio su ergometro o durante la prova del cammino limitata dai sintomi, come il "6-min shuttle walk test", con la misurazione della SaO<sub>2</sub> eseguita utilizzando l'ossimetro.

## *Valutazione della funzionalità dei muscoli respiratori*

La funzionalità dei muscoli respiratori viene generalmente valutata misurando le pressioni massimali generate alla bocca durante sforzi inspiratori ed espiratori massimali contro l'occlusione delle vie aeree.

## *Controllo della ventilazione*

I test sul controllo della ventilazione comprendono il metodo della ri-respirazione ipossica e quello della sospensione dell'ipossia. Più semplice, ma meno specifico, è la misura della pressione di occlusione alla bocca.

## *Diagnosi dei disturbi respiratori del sonno*

La diagnosi dei disturbi respiratori del sonno richiede dei test speciali. Quello di riferimento è la polisonnografia, ma sono disponibili prove più semplici per scopi di screening (polisonnografia respiratoria).

## *Cateterizzazione del cuore destro*

La cateterizzazione del cuore destro viene usata per la diagnosi differenziale dell'ipertensione polmonare.

## *Monitoraggio in terapia intensiva*

La gestione dell'insufficienza respiratoria in terapia intensiva richiede, oltre il controllo frequente della ABG, la misurazione di numerosi parametri speciali (per es. volume corrente, pressioni inspiratorie ed espiratorie); questi ultimi, nei pazienti ventilati meccanicamente, vengono spesso misurati automaticamente dal ventilatore.

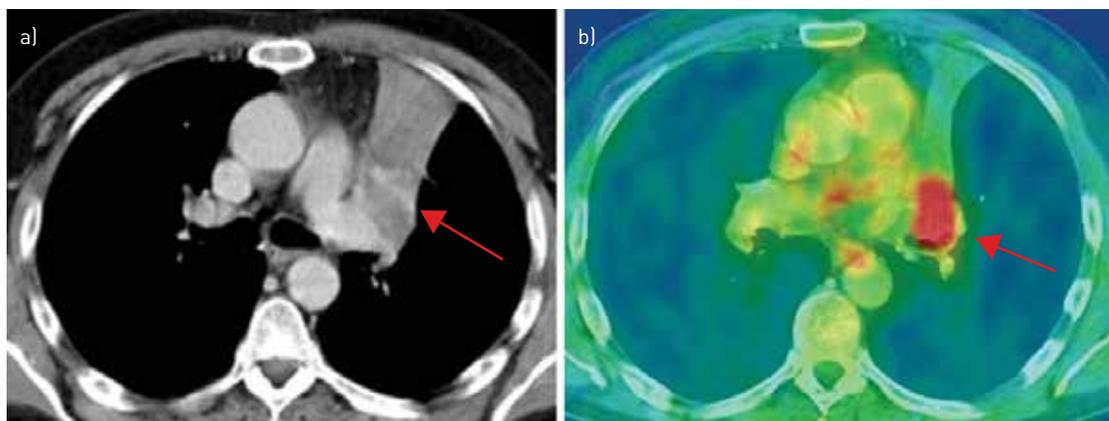
## *Tecniche radiologiche*

### *Radiologia del torace*

La radiografia del torace (X-ray) è una parte essenziale dell'esame diagnostico (e del monitoraggio) e il primo passo della valutazione radiologica dei pazienti nei quali si sospetti una patologia respiratoria. La radiografia digitale moderna offre un'immagine di alta qualità, con la potenziale riduzione della dose di radiazioni.

### *Tomografia assiale computerizzata*

La tomografia assiale computerizzata (CT) del torace è la seconda modalità radiologica per importanza in medicina respiratoria, permettendo una visualizzazione più dettagliata delle strutture toraciche rispetto alla radiografia. Viene spesso effettuata con mezzo di contrasto endovenoso (in casi sospetti di embolia polmonare, per esempio).



**Figura 2** – a) Tomografia assiale computerizzata (CT) che mostra un tumore nella regione mediale (freccia) del polmone sinistro con atelettasia (collasso) post stenotica del lobo superiore sinistro. Riprodotta da De Wever et al., 2011.

La CT è utile per guidare le tecniche di ago aspirazione di lesioni polmonari periferiche. La CT ad alta risoluzione (HRCT) ha migliorato considerevolmente la diagnosi delle interstiziopatie diffuse. La CT a basse dosi viene utilizzata nei controlli seriat per individuare forme precoci di cancro del polmone. Può essere utilizzata per eseguire la broncoscopia virtuale e l'angiografia, che però non sono divenute di routine. La CT, in combinazione con la tomografia a emissione di elettroni (PET) viene impiegata principalmente per la stadiazione del cancro del polmone e altre patologie maligne e per la diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne (figura 2). La CT/HRCT ha sostituito quasi completamente la broncografia nella diagnosi delle bronchiectasie.

### *Angiografia polmonare e bronchiale*

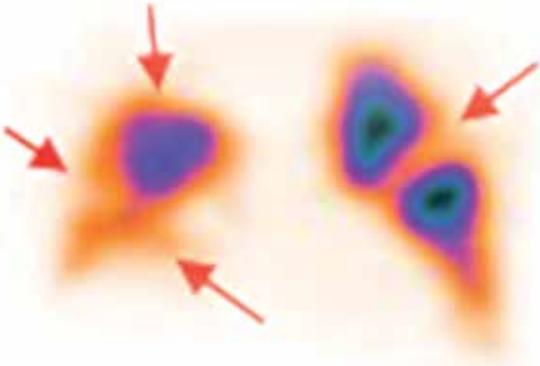
L'angiografia polmonare e bronchiale (insieme con l'embolizzazione dell'arteria bronchiale, per la terapia dell'emottisi) sono tecniche invasive per evidenziare i vasi e vengono impiegate solo se le tecniche meno invasive (CT con il contrasto/risonanza magnetica nucleare, MRI) siano insufficienti o necessitino di conferma.

### *Fluoroscopia*

La fluoroscopia (una tecnica radiologica che permette di visualizzare direttamente i movimenti respiratori) è utilizzata principalmente per guidare la biopsia delle lesioni polmonari periferiche e per la diagnosi differenziale nel caso di diaframma sopraelevato.

### *Risonanza magnetica nucleare*

La MRI offre il vantaggio di evitare le radiazioni. Le sue principali indicazioni sono la visualizzazione dei grandi vasi e del cuore, ma si rivela anche utile nel caso di sospetta invasione tumorale del mediastino e della parete toracica.



**Figura 3** – Scintigrafia perfusionale che mostra aree multiple con perfusione assente (freccette) in un paziente con embolia polmonare. Riprodotto da: BAJC, 2012.

## Ecografia a ultrasuoni

L'ecografia è diventata una tecnica radiologica importante. I suoi vantaggi sono l'assenza di radiazioni, il basso costo e la mobilità. Può essere usata nello studio dei versamenti pleurici (può costituire anche una guida per la toracentesi), ma anche negli ispessimenti pleurici, nelle anomalie della gabbia toracica, per la diagnosi di pneumotorace e per la biopsia di lesioni adiacenti alla gabbia toracica. Una sua applicazione speciale è l'ecografia endobronchiale (EBUS), che può essere utilizzata per visualizzare linfonodi mediastinici e lesioni parenchimali polmonari. Il suo impiego più importante è il campionamento di linfonodi nell'ambito della stadiazione del tumore del polmone, ove l'EBUS ha rimpiazzato largamente la mediastinoscopia. L'ecocardiogramma permette il controllo non invasivo dell'ipertensione polmonare, anche se può essere necessaria la cateterizzazione del cuore destro per la diagnosi finale.

## Tecniche di medicina nucleare

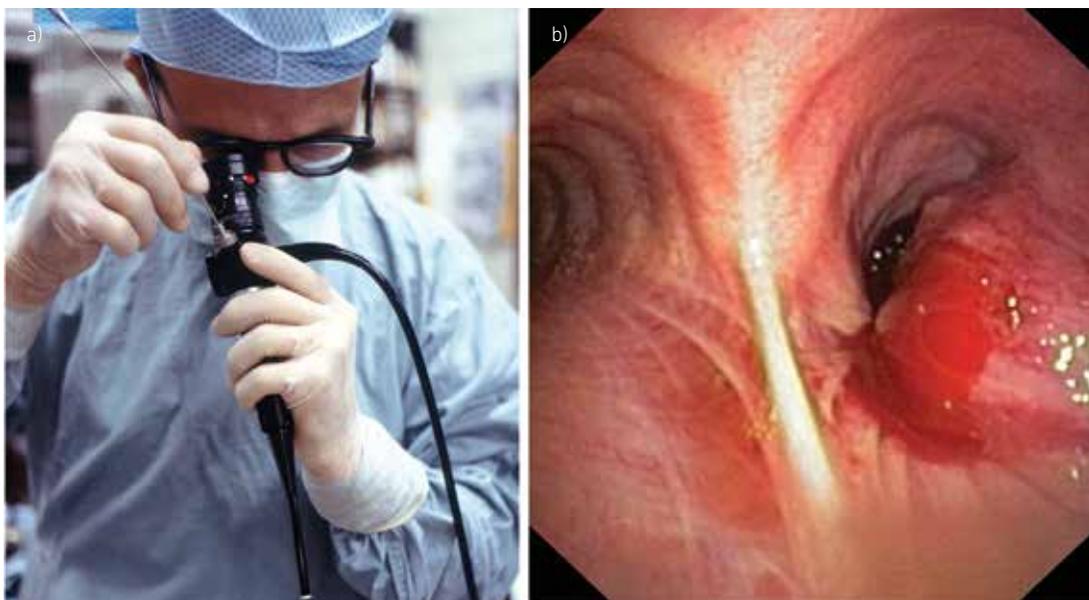
Le tecniche di medicina nucleare comprendono la scintigrafia ventilatoria e perfusionale, che sono indicate principalmente nella diagnosi di embolia polmonare (figura 3), ma anche per studi sulla funzionalità polmonare regionale, per es. per prevedere la funzionalità respiratoria residua prima dell'esecuzione della chirurgia toracica. La scintigrafia inalatoria può essere usata per studiare la clearance mucociliare.

## Tecniche biottiche invasive

L'endoscopia e le tecniche biottiche sono uno strumento essenziale per molte patologie respiratorie, quando gli accertamenti clinici e di laboratorio più semplici non sono stati in grado di fornire la diagnosi. I risultati delle biopsie dipendono pesantemente dalla qualità dell'esame patologico e microbiologico.

## Broncoscopia

Il metodo endoscopico più importante in medicina respiratoria è la broncoscopia; per



**Figura 4** – a) Ago aspirato transbronchiale durante fibrobroncoscopia. b) La fibrobroncoscopia mostra un tumore che ostruisce quasi completamente il bronco principale destro, indicandone l'ineroperabilità a causa della sua localizzazione. Riprodotto da Herth, 2011.

scopi diagnostici viene eseguita quasi esclusivamente con un broncoscopio flessibile in video endoscopia, previa anestesia locale (figura 4). La broncoscopia si associa a pochissime complicazioni.

La procedura permette non solo l'ispezione delle vie aeree, con la raccolta di campioni, ma facilita anche l'ago aspirazione transbronchiale (TBNA) di linfonodi, di materiale da lesioni periferiche con cateteri speciali e "spazzole" o biopsia polmonare transbronchiale (TBLB) con "forcipi", spesso sotto guida di EBUS o fluoroscopia. Una tecnica più elaborata di guida per il broncoscopista verso piccole lesioni è la navigazione elettromagnetica.

### *Lavaggio broncoalveolare*

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) prevede l'instillazione di soluzione fisiologica attraverso il broncoscopio, per raccogliere campioni per indagini di tipo citologico o microbiologico. Viene utilizzato principalmente nelle interstiziopatie polmonari e nelle infezioni delle vie aeree inferiori, dato che permette di raccogliere facilmente materiale dal polmone periferico.

### *Autofluorescenza e "imaging a banda stretta"*

L'autofluorescenza e "l'imaging a banda stretta" possono essere utili nell'identificazione di lesioni precancerose e di tumori in fase precoce localizzati nell'albero bronchiale.

## *Ago biopsia percutanea*

L'ago biopsia percutanea (o transtoracica) è utilizzata principalmente per studiare le lesioni polmonari periferiche quando la broncoscopia sia negativa. È eseguita sotto guida fluoroscopica, o, preferibilmente, CT. Quando le lesioni sono adiacenti alla parete toracica, può essere usata anche la guida degli ultrasuoni.

## *Toracentesi e pleuroscopia (toracoscopia medica)*

La toracentesi (con aspirazione di liquido pleurico o a caduta) è una procedura eseguita frequentemente nei versamenti pleurici, preferibilmente sotto guida ultrasonica, almeno quando il versamento è piccolo. Le procedure biottiche addizionali, come la ago biopsia della pleura o la pleuroscopia (toracoscopia medica), possono rendersi necessarie per confermare o escludere forme maligne o la tubercolosi in caso di versamento.

## *Metodi chirurgici*

I metodi diagnostici chirurgici comprendono la mediastinoscopia e la tecnica della chirurgia toracica video assistita (VATS), minimamente invasiva. La mediastinoscopia viene impiegata per la biopsia di linfonodi mediastinici (se la TBNA è negativa). La VATS ha pressoché completamente sostituito la chirurgia a cielo aperto nella diagnosi delle lesioni intratoraciche (comprese le interstiziopatie), nelle quali l'eziologia rimanga incerta dopo le procedure meno invasive, indicate in precedenza.

## *Lecture ulteriori*



- Bajc M. Potential of hybrid V/P SPECT-low-dose CT in lung diagnostics. *Breathe* 2012; 9: 49–60.
- De Wever W, Coolen J, Verschakelen JA. Imaging techniques in lung cancer. *Breathe* 2011; 7: 338–346.
- Garbe B. Achieving quality spirometry in the office. *Breathe* 2010; 6: 211–219.
- Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, et al., eds. *Respiratory Medicine*. 3rd Edn. Edinburgh, Saunders Elsevier Science, 2003.
- Herth FJF. Bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *Breathe* 2011; 7: 324–337.
- Loddenkemper R, Séverin T, Eiselé J-L, et al. HERMES: a European core syllabus in respiratory medicine. *Breathe* 2006; 3: 59–69.
- Mason RJ, Broaddus VC, Martin T, et al. eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th Edn. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010.
- Palange P, Simonds AK, eds. *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 1st Edn. Sheffield, European Respiratory Society, 2010.

# Principi di terapia respiratoria

## Introduzione



### Punti chiave

- I broncodilatatori provocano il rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree e sono usati largamente negli adulti e nei bambini. Quelli usati più frequentemente sono agonisti  $\beta$ -simpaticomimetici.
- Gli steroidi per via orale o endovenosa sono il trattamento principale dell'asma acuto e accelerano il miglioramento nelle riacutizzazioni delle BPCO. Tuttavia il loro impiego a lungo termine può comportare effetti collaterali.
- La terapia antibiotica dovrebbe essere specifica per agente/i infettante/i. Questo è particolarmente importante nel caso della tubercolosi, a causa dell'aumento della frequenza di ceppi resistenti ai farmaci.
- I principali metodi di supporto ventilatorio meccanico sono: ventilazione a pressione positiva intermittente, ventilazione non invasiva e pressione positiva continua nelle vie aeree.
- La chirurgia è il trattamento di scelta per il cancro del polmone non a piccole cellule; lo è anche per pazienti selezionati affetti da patologie non maligne, come tumori benigni, riduzione del volume polmonare e patologie pleuriche.

Dal momento che le malattie respiratorie hanno caratteristiche così ampiamente variabili, anche le opzioni terapeutiche sono altrettanto vaste. Quando siano indicate, devono essere applicate le misure preventive – cessazione del fumo, immunizzazione e miglioramento della qualità dell'aria sono i provvedimenti più rilevanti. Alcune forme di terapia sono comuni a più patologie; questo vale sia per agenti farmacologici (antibiotici per varie infezioni, broncodilatatori per l'ostruzione delle vie aeree) che non farmacologici (ossigeno, fisioterapia, supporto ventilatorio meccanico).

## Terapia farmacologica

### Supporto alla cessazione del fumo

I fumatori dovrebbero essere fortemente incoraggiati a smettere; coloro che ne abbiano l'intenzione possono giovare dei consigli e del supporto per la cessazione del fumo che sono disponibili insieme a vari prodotti farmacologici. La sostituzione della nicotina permette ad alcuni di alleviare gli effetti della sospensione del tabacco.

La nicotina può venire somministrata in varie forme, come pastiglie, gomme da masticare, cerotti transcutanei e per inalazione. Tra i farmaci che si siano dimostrati efficaci in pazienti selezionati vi sono il bupropione, un antidepressivo in origine, e la vareniclina, un agonista selettivo del recettore per la nicotina.

“

*È stato dimostrato che l'ossigeno-terapia domiciliare a lungo termine migliora l'aspettativa di vita nei pazienti con ipossiemia grave*

”

## **Broncodilatatori**

I broncodilatatori hanno caratteristiche variabili, sia per la modalità che per la durata di azione, e possono essere somministrati i vari modi. La tabella 1 elenca quelli di impiego comune. Il loro meccanismo di azione si esplica essenzialmente con il rilasciamento della muscolatura liscia delle pareti delle vie aeree; vengono diffusamente impiegati, sia negli adulti che nei bambini, sia singolarmente che in terapia combinata, nell'asma e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), come anche per altre condizioni caratterizzate da ostruzione diffusa delle vie aeree, per es. le bronchiectasie.

I broncodilatatori più frequentemente usati sono i  $\beta$ -simpaticomimetici, che mimano l'azione del sistema nervoso simpatico, stimolando selettivamente i  $\beta_2$  recettori sulla muscolatura liscia bronchiale. Sono somministrati comunemente per via inalatoria, tradizionalmente da un dispensatore di dosi inalatorie (MDI). Tuttavia si deve prestare molta attenzione alla tecnica di inalazione, dato che molti individui hanno difficoltà nell'eseguire in modo coordinato le manovre necessarie per un'inalazione efficace con un inalatore tradizionale "premi e respira". Una task force congiunta della European Respiratory Society (ERS) e della International Society for Aerosols in Medicine (ISAM) ha recentemente pubblicato una guida dettagliata sui sistemi inalatori disponibili e su come usarli. I sistemi utilizzati per superare i problemi connessi alla tecnica inalatoria comprendono l'inalazione mediante uno "spaziatore" (figura 1a) e inalatori attivati dalla respirazione (figura 1b). In alternativa il farmaco può venire inalato come polvere secca molto sottile (dry powder inhaler, DPI) (figura 1c) o come nebbia leggera (soft mist inhaler, SMI) (figura 1d). Talvolta (durante un attacco acuto di asma, per esempio) vengono somministrate dosi maggiori di broncodilatatori come soluzione nebulizzata guidata da flussi di aria o di ossigeno (spesso disponibile solo in ospedale) o da un compressore portatile alimentato dalla elettricità (figura 1e).

I  $\beta_2$ -agonisti a breve durata di azione sono il perno del trattamento per il miglioramento dei sintomi e per le riacutizzazioni di asma e BPCO, mentre quelli a lunga durata di azione vengono impiegati su base regolare per mantenere la broncodilatazione nei pazienti con ostruzione cronica delle vie aeree, di solito in unione con gli steroidi per via inalatoria (tabella 1).

I farmaci antimuscarinici inibiscono l'azione del sistema nervoso parasimpatico e provocano la broncodilatazione riducendo il tono della muscolatura liscia delle vie aeree; come nel caso dei  $\beta_2$ -agonisti (con i quali vengono spesso usati) ne sono disponibili versioni ad azione breve e ad azione prolungata. La somministrazione avviene per via inalatoria, che evita gli effetti collaterali dell'inibizione sistemica del parasimpatico.

La teofillina è una metilxantina, il cui effetto broncodilatatore si esplica mediante l'inibizione non specifica dell'enzima fosfodiesterasi (PDE). Viene somministrata per via orale; il suo derivato solubile, l'aminofillina, viene somministrato per via endovenosa ed è stato tradizionalmente impiegato per trattare gli attacchi acuti di asma.

Tuttavia la teofillina incontra meno favore, attualmente, a causa degli effetti collaterali frequenti e della necessità di monitorarne i livelli ematici per controllare l'appropriatezza del dosaggio. Sono attualmente disponibili inibitori PDE specifici, farmaci di recente sviluppo, come gli inibitori PDE<sub>4</sub> (per es. roflumilast), ad azione broncodilatatrice e antiinfiammatoria sulla BPCO e gli inibitori PDE<sub>5</sub> (per es. sildenafil), utilizzati per il trattamento dell'ipertensione polmonare.

## ***Corticosteroidi***

I corticosteroidi, come il prednisolone (per via orale) od il metilprednisolone (per via parenterale), sono farmaci antiinfiammatori potenti, usati in un'ampia gamma di condizioni mediche. Nella pratica respiratoria gli steroidi sono usati più comunemente per via inalatoria nella terapia a lungo termine di asma e BPCO. Per via orale o endovenosa rappresentano il perno del trattamento dell'asma acuto; nella maggior parte dei casi è sufficiente il trattamento regolare per 5 – 10 giorni e un approccio simile si è dimostrato efficace anche nelle forme di riacutizzazione di BPCO.

Quando vennero introdotti negli anni 1970, gli steroidi per via inalatoria hanno rivoluzionato il trattamento dell'asma a lungo termine, permettendone un controllo migliore senza gli effetti collaterali degli steroidi orali, largamente usati in precedenza. Anche se meno efficace che nell'asma, la terapia regolare con corticosteroidi per via inalatoria si è rivelata efficace anche nei pazienti con BPCO grave, riducendo la frequenza delle riacutizzazioni. Lo steroide per via inalatoria viene somministrato due volte al giorno mediante MDI o DPI; inoltre è sempre di maggiore impiego l'associazione tra steroide e  $\beta_2$ -agonista ad azione protratta nello stesso inalatore (tabella 1).

Gli steroidi per via orale sono impiegati anche per il trattamento a lungo termine di alcuni tipi di interstiziopatie polmonari, come la sarcoidosi, la polmonite da ipersensibilità e alcune polmoniti interstiziali. Il trattamento con steroidi a lungo termine si accompagna, tuttavia, con frequenti effetti collaterali, verso i quali si deve bilanciare il beneficio di sopprimere sintomi molesti (di solito la dispnea).

## ***Antibiotici***

Nel caso di infezioni respiratorie, gli antibiotici possono essere somministrati sia come trattamento a breve termine (5 – 10 giorni, nelle riacutizzazioni infettive di BPCO, per esempio) o per periodi

Categoria	Durata d'azione	Nome generico	Nome commerciale (ditta)
β <sub>2</sub> -agonisti	Breve	Salbutamolo	Ventolin (GSK), Airomir (Graceway Pharmaceuticals)
		Terbutalina	Bricanyl (AstraZeneca)
	Lunga	Salmeterolo	Serevent (GSK)
		Formoterolo	Oxis (AstraZeneca), Foradil (Schering Plough e Novartis), Atimos (Chiesi)
		Indacaterolo	Onbrez (Novartis)
Antimuscarinici	Breve	Ipratropio	Atrovent (Boehringer Ingelheim)
	Lunga	Tiotropio	Spiriva (Boehringer Ingelheim e Pfizer)
Corticosteroidi		Beclometasone	Becotide (GSK), Qvar (Teva), Clenil (Chiesi)
		Budesonide	Pulmicort (AstraZeneca)
		Fluticasone	Flixotide (GSK)
		Mometasone	Asmanex (Merck, Sharpe and Dohme)
		Ciclesonide	Alvesco (Takeda)
Preparazioni combinate		Salmeterolo+fluticasone	Seretide (GSK)
		Formoterolo+budesonide	Symbicort (AstraZeneca)

**Tabella 1** – Terapia inalatoria usata comunemente per l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

più prolungati, in particolare nelle infezioni bronchiali croniche (nella fibrosi cistica, CF o nelle bronchiectasie non da CF, per es.). Idealmente il trattamento con antibiotici dovrebbe essere indirizzato verso organismo/i specifico/i, ma spesso, soprattutto nel caso della BPCO, questo può non essere evidente o può svelarsi dopo un paio di giorni, quando arrivano i risultati degli esami culturali; di conseguenza viene di solito prescritto un antibiotico a largo spettro per coprire i patogeni più probabili. La maggior parte delle riacutizzazioni di BPCO è dovuta principalmente a infezioni virali, che non sono suscettibili agli antibiotici convenzionali; tuttavia spesso subentrano infezioni batteriche, in questo caso l'espettorazione diviene purulenta e un antibiotico è indicato. Nei pazienti immuno-competenti le polmoniti acquisite in comunità meno gravi rispondono di solito all'impiego di antibiotici a largo spettro, per es. quelli della famiglia dei β-lattamici (penicillina). Tuttavia, forme di polmoniti più gravi richiedono l'impiego di combinazioni di

“  
*Molte  
persone  
trovano difficile  
eseguire  
in modo  
coordinato la  
tradizionale  
sequenza di  
inalazione  
«premi e  
respira»*  
”

antibiotici; una terapia mirata è auspicabile quando sia verosimile che l'agente infettivo sia meno suscettibile agli agenti a largo spettro di comune impiego, per es. *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Legionella pneumophila* (malattia dei Legionari). Con le infezioni bronchiali croniche, come la CF o le bronchiectasie, è indicato il trattamento antibiotico a lungo termine, specialmente per controllare patogeni come la *Pseudomonas aeruginosa*; alcuni farmaci, come la tobramicina, possono essere somministrati con efficacia come aerosol per nebulizzazione.

La terapia della tubercolosi (TBC) e delle infezioni da micobatteri correlate richiede antibiotici specifici, che vengono somministrati in modo combinatorio per periodi prolungati (almeno 6 mesi nel caso della TBC e fino a 24 mesi nel caso dei micobatteri non TBC). Lo schema più frequente per la TBC comprende isoniazide più rifampicina per 6 mesi, integrati da pirazinamide ed etambutolo per i primi due mesi. È particolarmente importante identificare la sensibilità dell'agente infettante nei confronti dei farmaci, a causa dell'aumento della frequenza di ceppi resistenti agli antibiotici.

### *Altri farmaci*

#### **Diuretici**

I diuretici vengono usati frequentemente nei pazienti con ritenzione idrica cronica ("cor pulmonale"), causata da ipertensione polmonare grave, sia primitiva che secondaria a una BPCO avanzata.

#### **Anticoagulanti e agenti trombolitici**

L'anticoagulazione è solitamente il trattamento primario nell'embolia polmonare acuta, mentre gli agenti trombolitici sono usati se l'embolizzazione è sufficientemente estesa da compromettere la gittata cardiaca.

#### **Vasodilatatori**

Vasodilatatori specifici e altri farmaci vengono sempre più utilizzati per migliorare la circolazione polmonare nei pazienti con ipertensione polmonare primitiva.

#### **Mucolitici**

I farmaci mucolitici, come la carbocisteina e la dornasi alfa (DNAsi), riducono la viscosità dell'espettorato ed aiutano l'espettorazione, per es. nel caso della CF, ove possono ridurre la frequenza delle riacutizzazioni. Farmaci mucolitici possono anche ridurre la frequenza delle riacutizzazioni nella BPCO.

#### **Farmaci citotossici**

I farmaci citotossici sono impiegati nel trattamento del cancro del polmone e del mesotelioma. Anche se probabilmente non sono curativi, alcuni agenti, usualmente impiegati in combinazione, prolungano l'aspettativa di vita media nel cancro del polmone a piccole cellule e sono sempre più impiegati come trattamento palliativo del cancro del polmone non a piccole cellule. Alcuni farmaci citotossici sono utili anche nella cura di certi tipi di



**Figura 1** – Vari inalatori: a) metered-dose inhaler (MDI) più spaziatore; b) breath-actuated MDI; c) dry powder inhaler (DPI) 'Accuhaler/Diskus'; d) soft mist inhaler (SMI) 'RespiMAT'; e) nebulizzatore.

interstiziopatie e di vasculiti polmonari; per esempio la ciclofosamide nella granulomatosi con polivasculite (Wegener).

### **Modificatori della crescita tumorale**

La terapia biologica con farmaci come quelli che inibiscono l'enzima tirosina chinasi è efficace contro il cancro che esprime certi geni (per es. il recettore per il fattore di crescita epidermico); questo tipo di approccio "a bersaglio" in certi tipi di tumori offre la speranza di successi terapeutici maggiori in futuro.

### **Comorbidità**

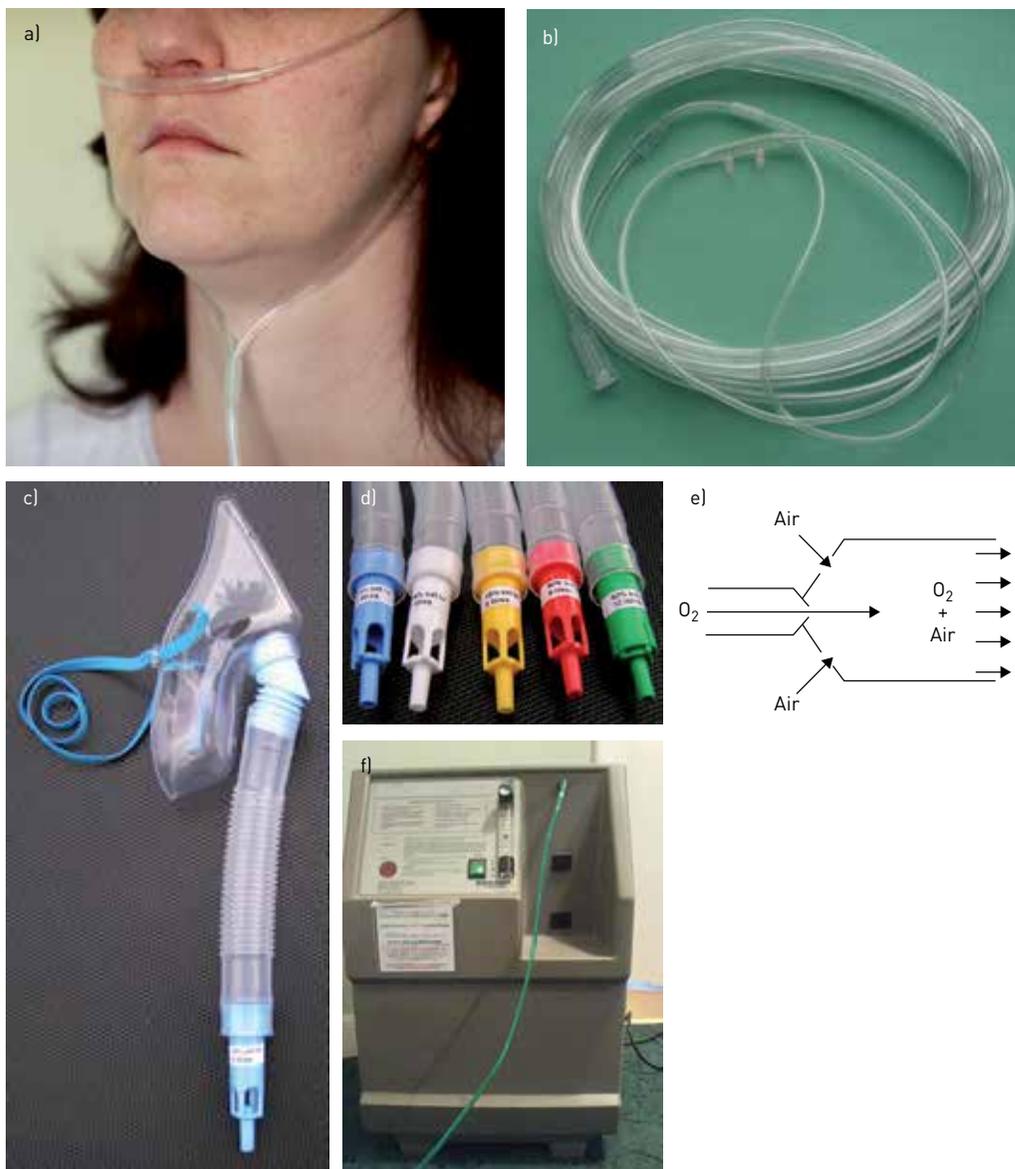
Molti pazienti con malattie respiratorie richiedono anche terapie per le comorbidità dalle quali sono affetti, per esempio nel caso di simultanea presenza di cardiopatia ischemica e BPCO, che condividono lo stesso fattore eziologico, il fumo.

### Ossigeno

L'ossigeno è usato diffusamente nei pazienti con patologia respiratoria avanzata, sia in ospedale che, a lungo termine, come terapia domiciliare. Le indicazioni comprendono sia l'alleviamento dei sintomi che il prolungamento della sopravvivenza. In generale l'ossigeno reca verosimilmente beneficio solo quando il livello di questo gas nel sangue arterioso (tensione arteriosa dell'ossigeno,  $\text{PaO}_2$ ) è basso; non è la panacea generale per la dispnea, che spesso insorge a causa di fattori differenti rispetto alla diminuzione di ossigeno. Di conseguenza è necessario che venga effettuata una valutazione accurata prima di prescriberlo; questa comprende la conferma dell'ipossiemia quando il paziente respira in aria ambiente e la dimostrazione del miglioramento che si ottiene quando il paziente respira ossigeno.

Vi sono differenti metodi per somministrare l'ossigeno (figura 2). Quello migliore per il singolo paziente dipende dalla natura e dalla gravità della condizione sottostante e anche dalla situazione di utilizzo. Nei pazienti ospedalizzati con ipossiemia grave (per es. nel caso di sindrome del distress respiratorio acuto, polmonite estesa e asma acuto grave) può essere richiesta la somministrazione di ossigeno ad alti flussi con la maschera facciale o anche in concomitanza della ventilazione assistita. Tuttavia nei pazienti con riacutizzazione di BPCO la somministrazione di ossigeno ad alti flussi senza controllo può provocare la ritenzione progressiva di anidride carbonica (ipercapnia) e l'acidosi respiratoria, che può di per se stessa costituire una minaccia per la vita. Di conseguenza, in questi casi, è necessario ridurre il flusso o la concentrazione di ossigeno. L'ossigeno-terapia a bassi flussi può essere eseguita agevolmente attraverso una piccola cannula nasale (figura 2a e b), ma questo non fornisce un controllo preciso della concentrazione di ossigeno inspirata. Per ovviare a questo problema sono disponibili maschere che agiscono secondo il principio di Venturi, nelle quali la concentrazione di ossigeno inspirato dal paziente è relativamente indipendente dal flusso di questo gas. Tali maschere consentono anche solo piccoli incrementi della frazione di ossigeno nell'aria inspirata – per esempio dal 24% al 28%, rispetto al 21% dell'aria ambiente – cosa che nella BPCO è di solito sufficiente per alleviare un'ipossiemia, rischiosa per la vita, minimizzando allo stesso tempo il rischio di ipercapnia grave.

L'ossigeno-terapia domiciliare a lungo termine ha dimostrato di migliorare l'aspettativa di vita nei pazienti con ipossiemia grave conseguente alla BPCO avanzata. Per garantire questi risultati l'ossigeno deve essere somministrato il più a lungo possibile nell'arco delle 24 ore (minimo 15 ore su 24). Si utilizza generalmente un concentratore di ossigeno (che, come dice il nome, svolge l'azione di concentrare l'ossigeno presente nell'aria),



**Figura 2** – Modi comuni di somministrare ossigeno. a e b) cannule nasali ('prongs'), che permettono il controllo del flusso di ossigeno, ma non della concentrazione inspirata. c-e) maschera di Venturi, che permette il controllo preciso della concentrazione di ossigeno inspirato: il flusso di ossigeno attraverso un ugello fa entrare aria mediante un foro intorno all'ugello; con l'incremento del flusso di ossigeno aumenta anche quello di aria, così, entro certi limiti, la percentuale di ossigeno che il paziente respira rimane costante. Un orifizio maggiore nell'ugello fornisce una concentrazione di ossigeno più elevata, qui codificata in base al colore, dal 24% al 60% (nell'aria ambiente è 21%). f) un concentratore di ossigeno adatto all'uso domiciliare. Figura 2a per concessione: istockphoto/Beano5.

o utilizzando grandi contenitori di ossigeno liquido, dai quali si possono riempire bombole più piccole, secondo necessità. I pazienti che mostrano un peggioramento dell'ossigenazione del sangue (desaturazione) durante lo sforzo, possono giovare della respirazione di ossigeno durante l'esercizio fisico, questa procedura viene praticata utilizzando un piccolo contenitore riempibile con ossigeno liquido oppure un concentratore portatile.

“  
*La NIV  
costituisce la  
gestione di  
prima linea  
nei pazienti  
che richiedono  
assistenza  
ventilatoria  
per la  
riacutizzazione  
di BPCO*  
”

Tuttavia anche pazienti gravemente ipossiemicici possono non desaturare durante lo sforzo; di conseguenza la prescrizione di ossigeno terapia domiciliare dovrebbe essere preceduta dalla valutazione specialistica e dalla dimostrazione sia della presenza di desaturazione durante respirazione in aria ambiente, sia del miglioramento di prestazione ottenuto respirando ossigeno.

## ***Fisioterapia***

La fisioterapia è particolarmente utile come aiuto per rimuovere le secrezioni bronchiali, per esempio nelle riacutizzazioni acute di BPCO e nei pazienti con produzione cronica di espettorato infetto, come nella CF e nelle bronchiectasie. Vengono utilizzate varie tecniche, compreso il drenaggio posturale e l'espiazione forzata; spesso vengono insegnate la paziente, che continua a utilizzarle regolarmente a casa. Altri aspetti importanti della fisioterapia, compreso l'esercizio e l'allenamento dei muscoli, fanno parte della riabilitazione respiratoria (vedi il capitolo 29).

## ***Supporto ventilatorio***

### **Ventilazione a pressione positiva**

Il metodo tradizionale di assistere meccanicamente la ventilazione dei pazienti gravi in ospedale viene eseguito attraverso la ventilazione a pressione positiva intermittente (IPPV), nella quale le vie aeree del paziente sono connesse a un ventilatore che insuffla aria (di solito con ossigeno supplementare) nei polmoni; il ventilatore viene regolato per somministrare un livello specifico di pressione o di volume.

Il flusso aereo viene distribuito nella trachea attraverso un tubo endotracheale o, se la ventilazione deve essere continuata per lunghi periodi, attraverso una cannula tracheostomica. I ventilatori moderni sono altamente sofisticati e permettono tutta una serie di modalità e assetti di ventilazione, dalla ventilazione controllata, dove è la macchina a fare tutto il lavoro a vari modi di ventilazione assistita, dove il ventilatore riconosce e poi supporta lo sforzo inspiratorio del paziente.

### **Ventilazione non invasiva**

Negli ultimi 20 anni la ventilazione non invasiva (NIV) è stata sempre più utilizzata. Offre numerosi vantaggi: in particolare, la sedazione viene evitata; il paziente mantiene la capacità di tossire e comunicare; è minimizzato il rischio di ulteriori infezioni, associate all'intubazione delle vie aeree. La ventilazione è realizzata somministrando aria (con o senza supplementazione di ossigeno) attraverso una maschera facciale a tenuta, che viene applicata al naso, o al sistema naso – bocca (la variabilità dell'“interfaccia” dei pazienti è la stessa usata per erogare la pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) nella cura della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS – vedi oltre). Nella maggior parte delle divisioni respiratorie la NIV è il trattamento di prima linea dei pazienti che necessitano di

assistenza ventilatoria a causa di riacutizzazione di BPCO. Viene anche sempre più usata per la ventilazione notturna domiciliare a lungo termine in certi gruppi di pazienti con ipercapnia cronica. È particolarmente idonea ed efficace nell'insufficienza respiratoria cronica causata da debolezza muscolare grave (per es. gravi forme di distrofia muscolare o malattie del motoneurone/sclerosi laterale amiotrofica), o nella deformità grave della gabbia toracica (per es. scoliosi). La NIV domiciliare a lungo termine è usata anche nei pazienti con BPCO grave, ma le sue indicazioni in questa condizione richiedono indagini ulteriori.

### **Pressione positiva continua delle vie aeree**

La CPAP è una forma più semplice di supporto ventilatorio, che viene utilizzata in due possibili situazioni. La CPAP erogata da un ventilatore convenzionale viene impiegata per gestire i pazienti molto seri con ipossiemia grave, in quanto: l'applicazione della pressione continua alle vie aeree (oltre alle variazioni di pressione del ciclo respiratorio, che servono per ventilare i polmoni) aumenta il volume polmonare, cosa che si traduce nel miglioramento dell'ossigenazione.

Come impiego alternativo, e attualmente molto più comune, la CPAP viene usata come trattamento di scelta nella maggior parte dei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) per compensare il restringimento o l'ostruzione delle vie aeree superiori (faringe), che costituisce il primo meccanismo dell'OSAS. In questa situazione, l'applicazione di una pressione positiva al naso o alla bocca (o entrambe) durante il sonno, stabilizza le vie aeree superiori; il mantenere l'apertura delle vie aeree, in questo modo, previene le apnee ricorrenti, l'ipossiemia che ne consegue e i disturbi del sonno che ne sono il risultato.

La pressione erogata viene regolata in modo manuale o automatico al livello necessario per mantenere l'apertura e la stabilità delle vie aeree; il paziente viene incoraggiato a utilizzare questo trattamento ogni notte, di solito per sempre. Anche se alcuni individui ne sperimentano disagio e intolleranza, la maggior parte si rende conto del miglioramento, che spesso è eclatante, nello stato di vigilanza che si determina durante il giorno, spesso sostanziale, ritenendo che ne valga la pena. È disponibile tutta una varietà di interfacce mediante le quali viene erogata la pressione, attraverso il naso o la bocca, o, talvolta, entrambi (figura 3 – vedi anche il capitolo 23).

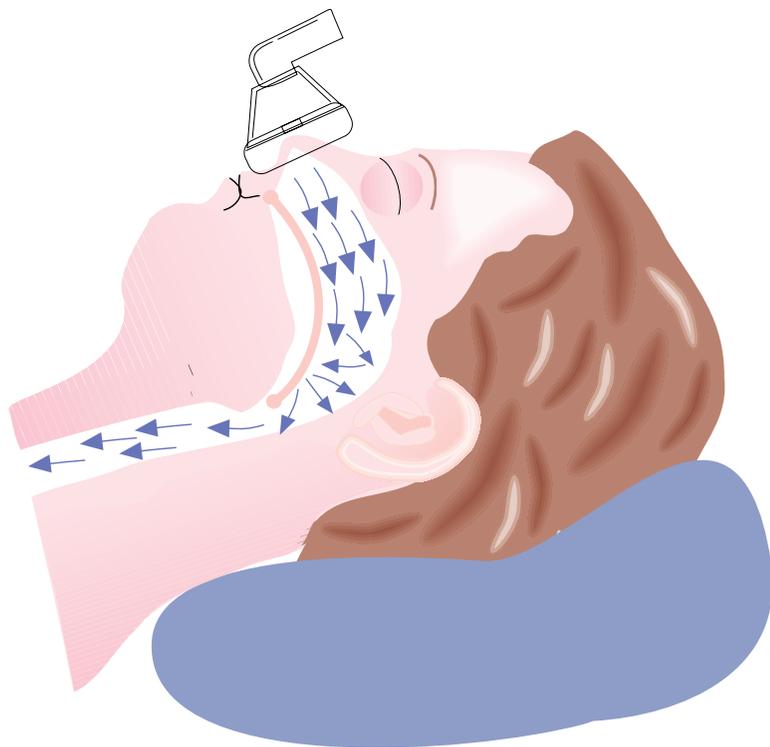
## *Radioterapia*

In una minoranza di pazienti con il carcinoma bronchiale non a piccole cellule, viene usata come cura la radioterapia radicale. Questo tipo di approccio è appropriato solo per i pazienti con piccoli tumori periferici, senza evidenza di diffusione, nei quali la resezione chirurgica non sia un'opzione. La direzione del fascio di radiazioni può essere focalizzata in modo più preciso con l'uso di metodi stereotassici di rappresentazione tridimensionale.

Più comunemente la radioterapia viene usata, talvolta in combinazione con la chemioterapia, in entrambi i tipi di carcinoma bronchiale (a piccole cellule e non a piccole cellule), con lo scopo di ottenere una risposta parziale (occasionalmente completa) e anche con intenti palliativi, per migliorare i sintomi, in particolare l'emottisi e il dolore causato dall'invasione ossea o dalle metastasi.

## *Chirurgia toracica*

Il trattamento chirurgico è usato sia per le malattie respiratorie maligne che per quelle non maligne. È il trattamento di scelta per il carcinoma primitivo non a piccole cellule e offre le migliori prospettive terapeutiche quando il tumore appare tecnicamente resecabile, non vi è evidenza di metastasi e il paziente è in grado di affrontare la procedura. In base alle



**Figura 3** – Razionale della pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) nel trattamento della sindrome delle apnee ostruttive del sonno: una pressione modesta (per es. 5–15 cm H<sub>2</sub>O) applicata in modo continuativo al naso e/o alla bocca durante il sonno supporta le pareti molli della faringe (frecce), prevenendone il restringimento e la chiusura durante il sonno.

dimensioni e alla posizione del tumore, la resezione può implicare la rimozione di un intero polmone (pneumonectomia), di uno o più lobi (lobectomia) o, meno comunemente, di un segmento polmonare (segmentectomia).

Le indicazioni chirurgiche per altre patologie respiratorie comprendono: la rimozione di tumori benigni o di bolle giganti; la riduzione del volume polmonare in pazienti selezionati, con iperinflazione grave dei polmoni dovuta all'enfisema; resezione di ascessi polmonari, bronchiectasie localizzate gravi o infezione da TBC resistente ai farmaci; interventi sulla pleura per empiema, pneumotorace persistente o ispessimenti pleurici.

Infine l'ultima opzione è il trapianto del polmone, che viene eseguito per tutta una serie di malattie allo stadio terminale: l'indicazione attuale più frequente è la CF avanzata.

Per ulteriori informazioni vedere il capitolo 32

## Altre forme di trattamento

### Procedure broncoscopiche

La broncoscopia terapeutica con il broncoscopio rigido ha numerose indicazioni. Viene usata per il controllo delle emorragie bronchiali (di solito da tumori), per la rimozione di grandi tappi di muco e di corpi estranei dalle vie aeree, per la resezione palliativa di porzioni tumorali, per la dilatazione di restringimenti delle vie aeree centrali e per l'inserzione di stent per mantenere l'apertura di una via aerea centrale ostruita (per patologie maligne o benigne). La radioterapia localizzata può essere somministrata per via broncoscopica, quando appropriata (brachiterapia).

Tecniche endoscopiche più sperimentali prevedono la terapia fotodinamica (che prevede l'applicazione del laser in corso di broncoscopia dopo iniezione endovenosa di un agente fotosensibilizzante), la terapia genica (per es. per la CF) e l'inserzione di valvole monodirezionali nelle vie aeree lobari e segmentarie, con lo scopo di ridurre le dimensioni di lobi o segmenti polmonari enfisematosi.

### Procedure pleuriche

L'aspirazione pleurica o l'inserzione di un drenaggio sono il trattamento standard dello pneumotorace sintomatico ma, specialmente nei giovani in buone condizioni di salute, non è necessario alcun trattamento, visto che lo pneumotorace si risolverà spontaneamente nel giro di pochi giorni. L'aspirazione o l'inserzione di un tubo di drenaggio collegato a una valvola ad acqua possono rendersi necessari per trattare lo pneumotorace spontaneo o iatrogeno, se sono molto estesi (in particolare sotto tensione) o se la funzionalità respiratoria è così compromessa che anche una piccola raccolta di aria nello spazio pleurico aumenti la dispnea.

In presenza di un versamento pleurico il drenaggio del liquido può essere diagnostico (vedi capitolo 27) e terapeutico; la semplice aspirazione con ago può migliorare la dispnea, ma in presenza di un grande volume di liquido, può essere necessario lasciare un catetere di drenaggio nello spazio intercostale per alcuni giorni. L'introduzione di un agente sclerosante, prima di rimuovere il drenaggio intercostale, può essere utile per controllare l'accumulo di liquido pleurico nel caso di versamenti ricorrenti. Per la gestione a lungo termine della presenza di aria, liquido, o materiale infetto nello scavo pleurico, si può utilizzare una valvola semi permanente a una via, connessa, se necessario, alla sacca di raccolta.

### Embolizzazione terapeutica

L'embolizzazione dell'arteria bronchiale è sempre più impiegata per il controllo dell'emottisi grave o ricorrente, causata per esempio dal cancro del polmone o bronchiectasie. Sotto guida radiologica viene introdotto un catetere dall'aorta fino alla specifica/che arteria/e bronchiale/i, per poi iniettare del materiale occludente (una schiuma gel o una piccola spirale metallica).

Meno frequentemente, si possono trattare allo stesso modo, con l'embolizzazione, vasi sanguigni che riforniscono malformazioni arterovenose polmonari. Nel caso di emottisi ricorrenti, a causa di bronchiectasie diffuse o di malformazioni arterovenose multiple, può essere necessario ripetere più volte la procedura.



### **Asma**

- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html)
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2012. [www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report\\_2012Feb13.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf)

### **Bronchiectasie**

- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. Guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: Suppl. 1, i1–i58.

### **BPCO**

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2013. [www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)
- Roberts CM, Brown JL, Reinhardt AK, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: management of acute type 2 respiratory failure. *Clin Med* 2008; 8: 517–521.

### **Fibrosi cistica**

- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 957–969.

### **Terapia inalatoria**

- Laub BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–1417.

### **Interstiziopatie polmonari**

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial Lung Disease guidelines: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: Suppl. 5, v1–v58.

### **Cancro del polmone**

- Alberts WM, American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP guidelines. *Chest* 2007; 132: Suppl. 3, 1s–19s.
- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer: the diagnosis and treatment. Clinical Guidance 121; 2011. [guidance.nice.org.uk/CG121](http://guidance.nice.org.uk/CG121)

## Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults. Guideline no. 73. 2003. [www.sign.ac.uk/guidline/fulltext/73](http://www.sign.ac.uk/guidline/fulltext/73)

## Ossigeno-terapia

- O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008; 63: Suppl. 6, vi1–vi68.

## Malattie pleuriche

- Maskell N, British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. British Thoracic Society pleural disease guidelines. *Thorax* 2010; 65: 667–669.

## Polmonite

- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: Suppl. 6, 1–24.

## Ipertensione polmonare

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263.

## Tubercolosi

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. Clinical Guidance 117; 2011. [www.guidance.nice.org.uk/CG117](http://www.guidance.nice.org.uk/CG117)

# Riabilitazione respiratoria

## Contesto



### Punti chiave

- **Ci sono prove attendibili che dimostrano gli effetti della riabilitazione respiratoria sui sintomi della broncopneumopatia cronica ostruttiva e sulla qualità della vita correlata alla salute.**
- **La riabilitazione respiratoria può essere applicata a pazienti ospedalizzati, ambulatoriali o al loro domicilio; i risultati dipendono dal contesto del programma e dalla qualità del team che la pratica, piuttosto che dall'ambiente.**
- **La riabilitazione respiratoria è efficace nei pazienti con BPCO, sia dopo riacutizzazioni, che in fase di stabilità.**

Una gestione efficace delle malattie respiratorie croniche: 1) previene la progressione; 2) allevia i sintomi; 3) migliora la tolleranza allo sforzo; 4) migliora lo stato di salute; 5) previene le complicazioni; 6) previene le riacutizzazioni; 7) riduce la mortalità. La riabilitazione respiratoria è un aspetto centrale del trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e di altre malattie respiratorie croniche, per le quali un trattamento diverso dall'interruzione del fumo e dall'ossigeno-terapia a lungo termine ha lo scopo di migliorare i sintomi. La riabilitazione respiratoria è una pratica relativamente recente in medicina respiratoria e può essere definita come "un programma di assistenza multidisciplinare individualizzato e progettato su misura" per i pazienti affetti da compromissione respiratoria cronica. Ci sono numerose linee guida per definire la pratica di riabilitazione respiratoria.

## Definizione

La riabilitazione respiratoria è stata definita dalla European Respiratory Society (ERS) e dall'American Thoracic Society (ATS) come "un intervento basato sull'evidenza, multidisciplinare e globale, destinato ai pazienti con patologia respiratoria cronica che siano sintomatici e abbiano frequentemente diminuito le loro attività nella di vita di tutti i giorni. La riabilitazione respiratoria ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione e ridurre i costi dell'assistenza sanitaria, stabilizzando e facendo regredire le manifestazioni sistemiche della malattia".

“

*La riabilitazione respiratoria dovrebbe far parte del trattamento complessivo della BPCO e delle altre malattie respiratorie croniche*

”

## Razionale

I pazienti con BPCO grave diventano progressivamente meno mobili e riducono le loro attività della vita giornaliera (ADL). Il deperimento dei muscoli periferici è un reperto comune e ha un impatto negativo sulla sopravvivenza. Il guadagno di peso corporeo, di massa e forza muscolare è associato con una migliore tolleranza allo sforzo e a una sopravvivenza più lunga; di conseguenza il miglioramento della funzione muscolare periferica è un obiettivo terapeutico appropriato nei pazienti con BPCO. L'attività fisica è il predittore maggiore di tutte le cause di mortalità nella BPCO e l'aumento di essa si associa al miglioramento di prognosi, stato fisico e cognitivo e sopravvivenza. Non deve quindi sorprendere che la riabilitazione abbia un effetto benefico sui sintomi e sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nei pazienti con BPCO stabile. La riabilitazione multidisciplinare può migliorare la funzionalità muscolare periferica e respiratoria, la nutrizione e la ADL.

## Applicazione

Secondo le linee guida della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) la riabilitazione respiratoria dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti con BPCO di stadio II o maggiore gravità. Le società scientifiche professionali, comprendenti l'American College of Physicians (ACP), l'American College of Chest Physicians (ACCP), l'ATS e l'ERS, raccomandano ai clinici di prescrivere la riabilitazione respiratoria ai pazienti sintomatici con un volume espiratorio forzato ad 1 s ( $FEV_1$ ) di meno del 50% del valore teorico e dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti sintomatici o con limitazioni allo sforzo con un  $FEV_1$  maggiore del 50% del teorico. Tuttavia, a causa dell'elevata prevalenza di BPCO allo stadio II GOLD o maggiore, i sistemi sanitari non sono in grado di soddisfare il bisogno di riabilitazione respiratoria in tutti i pazienti che ne avrebbero le indicazioni. Nel capitolo 13 possono essere trovate più informazioni sulla BPCO.

## Esito

Gli studi pubblicati forniscono una solida base scientifica per l'intervento globale, come per le sue componenti specifiche (anche se a un grado inferiore di evidenza).

## *Esito clinico*

Dopo la riabilitazione i pazienti riferiscono il miglioramento della HRQoL, la riduzione dei sintomi respiratori, l'aumento della tolleranza all'esercizio e della loro capacità di eseguire ADL e maggiore indipendenza. Tuttavia la riabilitazione respiratoria non ha effetti sulla funzionalità respiratoria o sullo scambio dei gas (tabella 1). La maggior parte dei pazienti con BPCO ricava benefici da programmi di riabilitazione respiratoria. Anche se alcune segnalazioni suggeriscono che da un quarto a un terzo dei pazienti non mostra alcuna risposta, gli studi non sono riusciti a identificare predittori importanti di successo o fallimento.

## *Risorse sanitarie*

Studi (per la maggior parte non controllati) che hanno valutato i costi della riabilitazione respiratoria hanno evidenziato un rapporto costo/beneficio positivo, dovuto principalmente alla riduzione dei ricoveri ospedalieri dopo la riabilitazione. Una recente analisi di economia sanitaria eseguita dalla London School of Economics, dalla British Thoracic Society (BTS) e dalla Primary Care Respiratory Society UK (PCRS-UK) ha suggerito che la riabilitazione polmonare è uno dei trattamenti disponibili più efficaci, dal punto di vista del rapporto tra costi e benefici. Infatti il suo costo in termini di anni di vita aggiustata per la qualità (QALY) è inferiore a quello della maggior parte delle terapie inalatorie a lungo termine.

## *Mortalità*

Sarebbe necessario un grande studio, prospettico e controllato, per esaminare i possibili effetti della riabilitazione respiratoria sulla mortalità, ma dato che esiste già una grande evidenza che mostra i suoi effetti benefici sulla salute, questo studio non potrebbe essere realizzato, perché verrebbe considerato contrario all'etica negare la riabilitazione al gruppo di controllo. Gli effetti della riabilitazione respiratoria sulla sopravvivenza sono quindi probabilmente destinati a rimanere non quantificati. Nondimeno, dato che i pazienti BPCO con migliore tolleranza allo sforzo, meno dispnea e quote di ospedalizzazione inferiori hanno una sopravvivenza maggiore e che la riabilitazione respiratoria garantisce questi effetti benefici, è ragionevole assumere che la riabilitazione possa migliorare la sopravvivenza.

<b>Esito</b>	<b>Evidenza dei miglioramenti attesi</b>
Dispnea	+++
Tolleranza allo sforzo	+++
Qualità della vita correlata alla salute	+++
Consumo delle risorse sanitarie	++
Funzionalità dei muscoli respiratori	++
Sopravvivenza	+
Funzionalità respiratoria	-

**Tabella 1** – Risultati attesi della riabilitazione respiratoria. +++: in base a studi clinici randomizzati e meta-analisi; ++: risultati incoraggianti, ma è necessaria ulteriore evidenza; +: evidenza indiretta; -: non miglioramento.

### Luoghi

I principi della riabilitazione respiratoria vengono applicati indipendentemente dai luoghi; di conseguenza è stata dimostrata essere efficace nei vari assetti logistici studiati fino ad ora, anche se sono pochi gli studi clinici che offrano una comparazione diretta tra ambienti differenti. La riabilitazione respiratoria nei pazienti ospedalizzati può consistere in un programma pianificato con ammissione diretta, o nell'assistenza fornita durante un ricovero per riacutizzazione. Questo ambiente clinico è più adatto a pazienti con patologia grave e/o mancanza di supporto gestionale a domicilio o difficili da trasportare in un contesto esterno all'ospedale. Gli svantaggi potenziali comprendono gli alti costi e, in alcune nazioni, la mancanza di copertura assicurativa.

La riabilitazione respiratoria dei pazienti ambulatoriali è l'eventualità più comune e può basarsi sull'ospedale o sulla assistenza territoriale. I vantaggi potenziali comprendono il rapporto costo-beneficio, un ambiente clinico sicuro e la disponibilità di un gruppo di lavoro addestrato. La maggior parte degli studi che descrivono i benefici della riabilitazione respiratoria deriva da programmi eseguiti in pazienti ambulatoriali che accedono alla struttura ospedaliera.

La riabilitazione a domicilio è il metodo più conveniente per il paziente. Questo metodo può prolungare i benefici della riabilitazione, anche se può non essere così efficace nei pazienti con disabilità grave. Gli svantaggi potenziali per la riabilitazione a domicilio comprendono la mancata opportunità di avvalersi del supporto di gruppo, la limitata presenza di un gruppo multidisciplinare, la disponibilità variabile degli strumenti per l'esercizio, la mancanza di materiale di sicurezza e il costo delle visite dei professionisti sanitari.

### Riabilitazione in terapia intensiva

La mobilitazione precoce di pazienti critici è un tipo di approccio, relativamente nuovo, che è perorato come metodo utile ad affrontare l'insufficienza respiratoria acuta e per ridurre la disabilità associata con la debolezza acquisita in terapia intensiva. È stata dimostrata l'efficacia della fisioterapia precoce nei pazienti in terapia intensiva. Questo tipo di approccio terapeutico è stato riportato in studi clinici e viene raccomandato dalla Task Force sulla Fisioterapia dei Pazienti Critici della ERS e della European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).

### Disponibilità e personale

Come sottolineato dal recente audit ERS COPD eseguito in 13 nazioni, il 50% delle unità respiratorie europee ha accesso a programmi di riabilitazione respiratoria per i pazienti con BPCO dopo il ricovero ospedaliero, ma solo il 30% dei pazienti idonei riceve la riabilitazione respiratoria. Il 35% degli ospedali realizza programmi di riabilitazione respiratoria basati sull'accesso di pazienti ambulatoriali, il 16% programmi di riabilitazione a domicilio e il 30% entrambi i tipi. L'efficacia della riabilitazione respiratoria è più verosimilmente correlata alla struttura, alle componenti del programma e alla qualità del team, piuttosto che all'ambiente dove si svolge. La riabilitazione respiratoria dovrebbe essere condotta da un team multidisciplinare, che includa almeno un fisioterapista, un terapeuta occupazionale, uno psicologo e un dietista, anche se la struttura precisa può variare in base alla popolazione dei pazienti, ai fondi del programma e alle regole locali di rimborso. La mediana della disponibilità di tale personale in Europa è di due operatori per unità respiratoria, con ampie variazioni tra le nazioni. Globalmente il 60% dei pazienti ricoverati nelle unità respiratorie viene visto da un fisioterapista toracico.

## Componenti

I miglioramenti attribuibili agli elementi individuali di un programma sono difficili da individuare, a causa della natura multidisciplinare della riabilitazione respiratoria e dell'ampia variabilità delle modalità terapeutiche usate (tabella 2).

### Allenamento allo sforzo

È indispensabile l'allenamento fisico aerobico, soprattutto delle estremità inferiori. Ogni paziente in grado di allenarsi trarrà beneficio da programmi che includano l'esercizio degli arti inferiori. La maggior parte dei programmi di riabilitazione comprendono l'allenamento alla durata. Nei pazienti incapaci di tollerare l'esercizio a elevata intensità una scelta alternativa è costituita dall'allenamento a intervalli, che consiste in 2 – 3 minuti di allenamento a alta intensità alternati a periodi di riposo di uguale lunghezza. Rimangono da determinare l'intensità ottimale dello sforzo, la modalità, il livello della supervisione, la durata e il programma di mantenimento. Anche se la prescrizione spesso prevede un allenamento ad alta intensità, livelli minori, regolati sulla tolleranza dei singoli pazienti, possono comunque recare benefici; infatti si raccomanda con grande enfasi che la prescrizione dell'esercizio sia di entità appropriata per il paziente. Esistono differenti programmi di esercizio, elaborati per le varie malattie respiratorie; nel caso della BPCO, tuttavia, è necessario che l'allenamento sia preceduto dal controllo medico ottimale della malattia. L'ampio margine di gravità e complessità che si riscontra nei differenti fenotipi di BPCO induce a pensare che l'allenamento di muscoli respiratori e/o periferici dovrebbe essere effettuato secondo opzioni differenti; inoltre, anche se non è possibile fare generalizzazioni, sono state proposte modalità come l'allenamento a intervalli, l'esercizio supportato e la stimolazione neuromuscolare elettrica, per poter includere gli individui affetti da disabilità maggiore.

“  
Il 50%  
delle unità  
respiratorie  
europee ha  
la possibilità  
di accedere  
a programmi  
per BPCO,  
ma solo il 30%  
dei pazienti  
riceve la  
riabilitazione  
”

Componenti	Evidenza dei risultati attesi
Allenamento all'esercizio	+++
Ossigeno supplementare durante l'esercizio	++
Respirazione di miscele di gas a bassa densità	+
Ventilazione meccanica assistita	+
Supplementazione e informazioni nutrizionali	++
Steroidi anabolizzanti	+
Educazione	+
Tecniche di "rieducazione respiratoria"	-
Allenamento dei muscoli respiratori	++
Stimolazione neuromuscolare elettrica	++

**Tabella 2** – Componenti della riabilitazione respiratoria. +++: in base a studi clinici randomizzati e meta-analisi; ++: risultati incoraggianti, ma è necessaria ulteriore evidenza; +: evidenza indiretta; -: no miglioramento.

Studi recenti hanno dimostrato che, dopo riacutizzazioni di BPCO che richiedano il ricovero ospedaliero, la riabilitazione respiratoria è associata con il miglioramento significativo della tolleranza allo sforzo. La compromissione della prestazione dopo l'evento può essere prevenuta dall'allenamento dei muscoli periferici durante l'assistenza in acuto.

### **Strategie aggiuntive all'esercizio**

Gli effetti della supplementazione di ossigeno durante l'allenamento all'esercizio sono ancora dibattuti, anche se è stato dimostrato che la funzione dei muscoli periferici si deteriora in pazienti BPCO ipossiemici per lunghi periodi di tempo. Sono anche soggetti a dibattito i risultati della supplementazione di ossigeno durante l'allenamento allo sforzo in pazienti che siano o non siano ipossiemici: lo scopo dell'ossigeno-terapia, in questo caso, è quello di permettere una maggiore intensità dello sforzo. È tutt'ora in fase di studio la possibilità di utilizzare miscele di gas a bassa densità per migliorare le prestazioni in pazienti con BPCO da moderata a grave.

Vi è evidenza sperimentale che la ventilazione meccanica assistita possa ridurre la dispnea e incrementare la tolleranza allo sforzo nei pazienti con BPCO (permettendo loro di raggiungere una maggiore intensità dell'esercizio); il meccanismo è, forse, quello di "scaricare" i muscoli respiratori e di ridurre "l'intrappolamento dell'aria" nei polmoni – anche se il meccanismo fisiopatologico sottostante rimane poco chiaro. In pazienti selezionati con malattia respiratoria cronica grave e risposta subottimale allo sforzo, la ventilazione assistita può essere considerata una terapia aggiuntiva, dato che permette una maggiore intensità dell'allenamento con lo scaricare i muscoli respiratori. Tuttavia la pratica della ventilazione assistita durante lo sforzo è una procedura costosa, molto difficile e ad alto livello di impegno; quindi dovrebbe essere impiegata solo in coloro che ne beneficerebbero in modo peculiare. Sono necessari studi ulteriori per definirne il ruolo nell'ambito della riabilitazione respiratoria di routine.

### **Altre forme di intervento**

Strategie di supporto, comprendenti la supplementazione e l'informazione nutrizionale e/o gli agenti farmacologici (per es. il testosterone e gli anabolizzanti), possono essere di aiuto nel migliorare il risultato sulla capacità di funzione, specialmente nei pazienti che soffrono di perdita di peso e ipotrofia muscolare. Il contributo della sola educazione non è chiaro.

In passato è stata utilizzata una tecnica di fisioterapia, come parte del progetto riabilitativo globale, che stimolava il paziente a coordinare il processo della respirazione; questa tecnica ora riceve meno enfasi; il termine "rieducazione respiratoria" in genere si riferisce a questo tipo di procedure, come il "respiro a labbra socchiuse" e la respirazione diaframmatica. Il respiro a labbra socchiuse viene spesso messo in atto in modo inconscio dal paziente con BPCO, per aumentare la tolleranza allo sforzo in presenza di dispnea grave e dell'aumento della domanda ventilatoria. Esso produce una modalità di respirazione più lenta e più profonda, con variazioni del reclutamento dei muscoli respiratori, dal diaframma agli accessori, cosa che permette di diminuire la dispnea e di aumentare l'ossigenazione durante lo sforzo. Studi fisiologici sulla respirazione diaframmatica non ne hanno evidenziato alcuna utilità.

L'allenamento dei muscoli respiratori ne aumenta la forza e la resistenza. Tuttavia rimane ancora argomento di dibattito se abbia effetti positivi sulla capacità allo sforzo e sulla ADL dei pazienti con BPCO. Una meta-analisi recente ha dimostrato che l'allenamento dei muscoli respiratori in pazienti BPCO ne migliora forza e resistenza muscolari, capacità funzionale all'esercizio, dispnea e HRQoL. L'allenamento alla capacità di resistenza dei muscoli inspiratori è stato dimostrato essere meno efficace dell'allenamento della forza. La maggior parte delle linee guida non lo raccomanda ancora come metodo di allenamento.

La stimolazione elettrica neuromuscolare è un metodo di terapia possibile nei pazienti con patologia respiratoria cronica grave che siano costretti a letto o sofferenti per debolezza estrema dei muscoli scheletrici.



## Cosa è necessario?

- I sistemi sanitari dovrebbero rendere la riabilitazione respiratoria convenzionale accessibile ai pazienti che ne abbiano indicazione.
- Sono necessarie strategie per mantenere i benefici della riabilitazione respiratoria a lungo termine.
- È necessario implementare ulteriormente l'attività di ricerca per ottimizzare la riabilitazione respiratoria. Dovrebbe essere indirizzata ai bisogni individuali; il programma dovrebbe essere definito (in termini di intensità e durata degli esercizi di allenamento); dovrebbe venire chiarita l'utilità di altre componenti, oltre all'esercizio.
- È necessario implementare l'attività di ricerca per valutare i benefici della riabilitazione respiratoria in patologie respiratorie differenti dalla BPCO.
- La telemedicina sembra avere effetto sulla HRQoL dei pazienti con BPCO, riducendone l'assistenza ospedaliera. Tuttavia è necessaria un'ulteriore attività di ricerca per identificare il ruolo della telemedicina; gli studi che la riguardano sono stati inseriti in pacchetti più complessi.

## Conclusioni

La riabilitazione respiratoria riduce la dispnea, aumenta la tolleranza allo sforzo e migliora la HRQoL nei pazienti con BPCO e altre malattie respiratorie croniche. I pazienti dovrebbero essere selezionati con attenzione per utilizzare al meglio le risorse e ricavare il massimo dei benefici dalla riabilitazione. Anche se rimangono delle questioni non risolte, i programmi di riabilitazione respiratoria dovrebbero venire inseriti nel trattamento complessivo dei pazienti con BPCO e con altre malattie respiratorie croniche.

## Lettere ulteriori



### Generale

- Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1329–1335.
- Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, et al. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J* 2010; 17: 159–168.
- Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390–1413.

- Pulmonary rehabilitation. In: An international comparison of COPD care in Europe. Results of the first European audit. Lausanne, European Respiratory Society, 2012; pp. 46–52.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007; 131: Suppl. 5, 4S–42S.

## Luoghi

- Clini E, Foglio K, Bianchi L, et al. In-hospital short-term training program in patients with chronic airway obstruction (CAO). Chest 2001; 120: 1500–1505.
- Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2008; 149: 869–878.

## Nutrizione

- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD000998.

## Allenamento dei muscoli respiratori

- Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? Eur Respir J 2011; 32: 416–425.
- Vogiatis I. Strategies of muscle training in very severe COPD patients. Eur Respir J 2011; 38: 971–975.

## Tele-assistenza

- McLean S, Nurmatov U, Liu JL, et al. Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; 6: CD007718.

## Fisioterapia in ICU

- Ambrosino N, Venturelli E, Vaghegini G, et al. Rehabilitation, weaning and physical therapy strategies in chronic critically ill patients. Eur Respir J 2012; 39: 487–492.
- Gosselink R, Bott J, Johnson M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. Intensive Care Med 2008; 34: 1188–1199.

## Riacutizzazioni di BPCO

- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; 10: CD005305.

## Mantenimento

- Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2010; 35: 571–577.

## Esiti

- Janaudis-Ferreira T, Beauchamp MK, Goldstein RS, et al. How should we measure arm exercise capacity in patients with COPD? A systematic review. Chest 2012; 141: 111–112.
- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18: CD003793.

## Nuove strategie

- Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in COPD. Eur Respir J 2004; 24: 313–322.
- Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. Chest 2012; 141: 716–725.