

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**

Ciclo XXIX

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D1 Malattie dell'apparato cardiovascolare e malattie dell'apparato respiratorio

Settore Scientifico disciplinare: MED/10 Malattie dell'apparato respiratorio

**Decapneizzazione extracorporea in pazienti affetti da
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva: studio pilota.**

Presentata da: Lara Pisani

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Relatore

Prof. Stefano Nava

Esame finale anno 2017

INDICE DEI CONTENUTI

SOMMARIO	2
1. CAPITOLO 1: LA RIMOZIONE EXTRACORPOREA DI ANIDRIDE CARBONICA (ECCO2R): PRINCIPI E APPLICAZIONI	
1.1 <i>INTRODUZIONE</i>	3
1.2 <i>PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI DISPOSITIVI ECCO2R</i>	5
1.3 <i>RIMOZIONE EXTRACORPOREA NEI PAZIENTI CON SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO ACUTO (ARDS)</i>	6
1.4 <i>RIMOZIONE EXTRACORPOREA NEI PAZIENTI CON BPCO</i>	9
2. CAPITOLO 2: LA RIMOZIONE EXTRACORPOREA DI CO2 NEI PAZIENTI CON BPCO RIACUTIZZATA A RISCHIO DI FALLIMENTO DELLA VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA (NIV)	
2.1 <i>SCOPO DELLO STUDIO</i>	12
2.2 <i>MATERIALI E METODI</i>	12
2.3 <i>RISULTATI</i>	18
2.4 <i>DISCUSSIONE</i>	25
3. CAPITOLO 3: LA RIMOZIONE EXTRACORPOREA DI CO2 NELLO SVEZZAMENTO DEI PAZIENTI INTUBATI (STUDIO PROWEAN)	
3.1 <i>SCOPO DELLO STUDIO</i>	27
3.2 <i>MATERIALI E METODI</i>	28
3.3 <i>RISULTATI</i>	30
3.4 <i>DISCUSSIONE</i>	34
4. CAPITOLO 4: LA RIMOZIONE EXTRACORPOREA DI CO2 IN PAZIENTI CON BPCO STABILE (STUDIO CO2RE)	
4.1 <i>SCOPO DELLO STUDIO</i>	35
4.2 <i>MATERIALI E METODI</i>	35
4.3 <i>RISULTATI</i>	38
4.4 <i>DISCUSSIONE</i>	42
CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	43
RINGRAZIAMENTI	46
BIBLIOGRAFIA	47

SOMMARIO

La BPCO è una patologia progressiva ed irreversibile che generalmente conduce allo sviluppo di insufficienza respiratoria cronica. Essa rappresenta una delle maggiori cause di morte per patologie croniche nel mondo.

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è il trattamento di scelta nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica ed acidosi respiratoria secondaria a BPCO riacutizzata. Infatti, aggiungendo la ventilazione meccanica all'attività respiratoria spontanea del paziente si riesce ad incrementare la ventilazione alveolare e a ridurre il carico di lavoro dei muscoli respiratori. Tuttavia, quando la NIV fallisce ed il paziente viene intubato, la mortalità aumenta.

Recentemente sono stati ideati dispositivi mini invasivi per la rimozione extracorporea della CO₂ (ECCO₂-R). Le principali caratteristiche di questi sistemi sono: un basso flusso ematico extracorporeo (191–422 ml/min - 5–10% della gittata cardiaca), una membrana filtrante che funziona come un polmone neonatale, l'utilizzo di un catetere a doppio lume di piccolo calibro (14-French), e la necessità di una dose di eparina relativamente bassa (3–19 IU/kg).

Nuove evidenze scientifiche suggeriscono che i sistemi di rimozione extracorporea di anidride carbonica possono contribuire al management dei pazienti con BPCO.

Scopo di tesi è stato quello di valutare l'efficacia e la fattibilità della decapneizzazione in tre diversi scenari e con altrettanti diversi scopi:

1. nei pazienti BPCO affetti da insufficienza respiratoria acuta ipercapnica e a rischio di fallire con il trattamento ventilatorio non invasivo per evitare l'intubazione;
2. nei pazienti ipercapnici intubati per un episodio di riacutizzazione al fine di favorire lo svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva;
3. nei pazienti BPCO stabili non responsivi alla NIV domiciliare per valutare l'efficacia del trattamento extracorporeo in termini di modificazione dei valori emogasanalitici e modificazione dei segni vitali.

CAPITOLO 1

La rimozione extracorporea di anidride carbonica (ECCO2R): principi e applicazioni

1.1 Introduzione

Per rimozione extracorporea di anidride carbonica (ECCO2R) si intende un supporto parziale extracorporeo in grado di estrarre selettivamente l'anidride carbonica (CO₂) dal sangue mediante il suo passaggio attraverso una membrana filtrante che funziona come un polmone neonatale.

Contrariamente all'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) che utilizza flussi di sangue molto elevati (3-5 L/min) e che è in grado di dare un supporto respiratorio totale sia in termini di ossigenazione che di rimozione di anidride carbonica (CO₂), i sistemi ECCO2R rimuovono la CO₂ senza significativi effetti sull'ossigenazione del sangue (**Figura 1**).

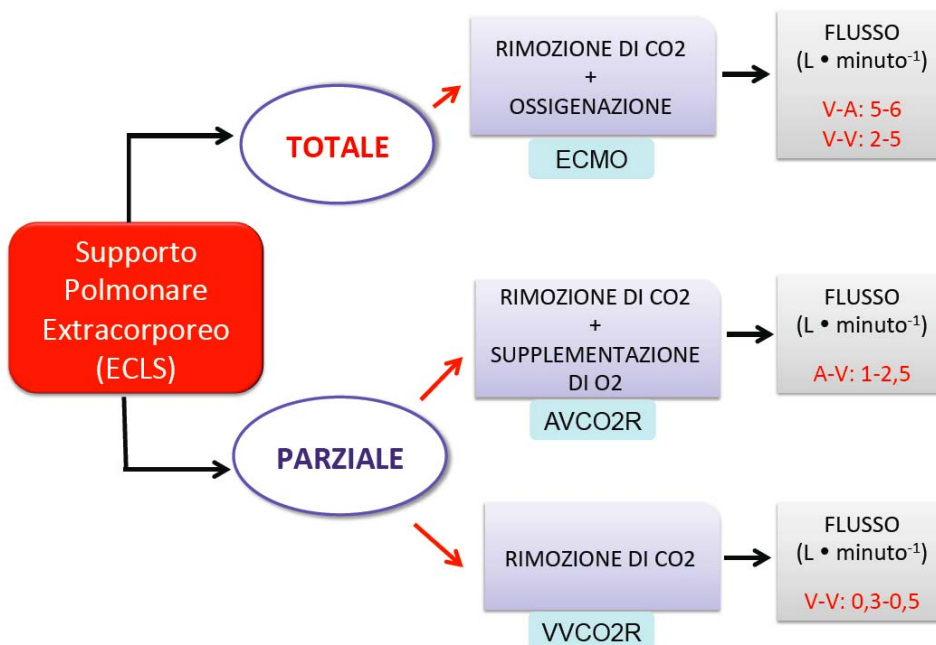


Figura 1 Descrizione schematica del supporto polmonare extracorporeo

ECMO=ossigenazione extracorporea a membrana; AVCO2R= rimozione extracorporea di CO₂ con sistemi artero-venosi; VVCO2R= rimozione extracorporea di CO₂ con sistemi veno-venosi.

Il concetto della sola rimozione di CO₂, con scarso o alcun effetto sull'ossigenazione, non è nuovo. Infatti, fu originariamente proposto nel 1977 da Kolobow e Gattinoni [1]. Gli Autori attraverso degli esperimenti su animali osservarono due importanti risultati:

1) la rimozione dell'anidride carbonica aumentava linearmente con l'incremento del flusso sanguigno e dipendeva dal livello basale della PaCO₂. Inoltre, un flusso di 500 ml/min era in grado di rimuovere circa la metà della produzione corporea di CO₂ (circa 100 ml/min).

2) all'incremento della rimozione di CO₂ si produceva una riduzione proporzionale della ventilazione alveolare. In particolare quando la rimozione della CO₂ extracorporea raggiungeva il 50% della CO₂ prodotta, la ventilazione alveolare diminuiva del 50%.

Questo è possibile perché l'ossigenazione del sangue e la rimozione di CO₂ avvengono attraverso meccanismi totalmente diversi [2]. È essenziale ricordare che solo una piccola quantità di ossigeno viene trasportata fisicamente disciolta (0,31 ml per 100 ml) nel sangue venoso; la restante parte è trasportata in combinazione con l'emoglobina. Pertanto, i polmoni possono aggiungere solo dai 40 a 60 ml di ossigeno (O₂) per litro di sangue venoso. Inoltre, l'anidride carbonica è più solubile e diffonde più facilmente nel sangue rispetto all'ossigeno. Pertanto, il consumo di ossigeno richiede una quantità di flusso di sangue simile alla gittata cardiaca totale (dai 4 a 7 L/min).

Al contrario, la quantità di flusso di sangue necessario per rimuovere l'anidride carbonica prodotta dal metabolismo (la produzione media di CO₂ a riposo è circa 200 mL/min) è pari solamente a circa il 20% della gittata cardiaca totale.

Di conseguenza, i dispositivi ECCO₂R presentano numerosi vantaggi rispetto all'ECMO convenzionale (**Tabella 1.1**). Tali vantaggi includono una portata sanguigna più bassa (range da 300 fino 1500 ml/min) e pertanto l'utilizzo di cateteri venosi centrali di dimensioni minori (12-14 French). L'infusione continua di eparina è comunque necessaria anche per prevenire la coagulazione del sangue all'interno del circuito.

Tabella 1.1

Vantaggi ECCO2R vs ECMO

- Accesso venoso vascolari di diametro notevolmente minore
- Bassi flussi ematici e bassi volumi ematici extracorporei
- Ridotto rischio di complicanze

ECCO2R= rimozione extracorporea di CO₂;ECMO=ossigenazione extracorporea a membrana

1.2 Principali caratteristiche dei dispositivi ECCO2R

I dispositivi mini invasivi per la rimozione extracorporea dell'anidride carbonica funzionano in maniera analoga a quelli utilizzati per la terapia sostitutiva renale.

Le caratteristiche principali di dispositivi ECCO2R includono [3]:

- **Membrana polmonare.** Inizialmente non presente, ma successivamente introdotta a causa di alterazioni ematiche di natura biochimica date dall'utilizzo di un'interfaccia diretta aria-sangue. I fattori che determinano la quantità di gas che può essere scambiata sono: il gradiente di diffusione, il tempo di contatto sangue-membrana e le particolarità chimiche di quest'ultima. La superficie di 1-3 m² riesce a sostenere uno scambio sufficiente, possibile grazie alla connessione con una sorgente di O₂ o di aria medica che determina un gradiente pressorio all'interno delle fibre della membrana. In alcuni casi, esse sono rivestite con eparina o altri componenti progettati per migliorare la biocompatibilità.
- **Pompa.** Non è richiesta in un sistema artero-venoso (A-V) che sfrutta la differenza di pressione tra sangue arterioso e venoso. Questi sistemi privi di pompe peristaltiche presentano minori traumi e un minor rischio di emolisi, ma richiedono grandi cannule arteriose e una gittata cardiaca adeguata. Pertanto, i dispositivi A-V dipendono dall'emodinamica del paziente e possono essere utilizzati solamente se la funzione ventricolare sinistra è conservata ed in assenza di malattia vascolare periferica grave perché

l'ischemia dell'arto, dove è presente la cannula arteriosa, è un rischio reale. Al contrario, un sistema veno-venoso (V-V) è dipendente dal lavoro di una pompa ma è applicabile anche a soggetti ipotesici. Il recente sviluppo di pompe rotanti (centrifughe o diagonali), che minimizzano l'effetto traumatico e di emolisi sul sangue [4], ha reso quest'ultima metodica preferibile. In aggiunta con i sistemi di pompaggio è possibile un controllo ottimale e fisiologico dello scambio dei gas.

- **Cateteri.** Solitamente di piccole dimensioni e a doppio lume (13-17 French) simili a quelli utilizzati per la dialisi). Possono essere posizionati nelle vene femorali o giugulari usando la tecnica Seldinger e la guida ecografica [5]. L'uso di singoli cateteri a doppio lume e l'approccio venoso percutaneo riduce l'incidenza di eventi avversi correlati al posizionamento del catetere venoso centrale, migliorando notevolmente il comfort del paziente.

Sebbene la rimozione di anidride carbonica sia una tecnica conosciuta fin dagli anni '70, recenti miglioramenti riguardanti la tecnologia di tali sistemi ne ha stimolato un rinnovato interesse. Tuttavia, le evidenze scientifiche a supporto del loro utilizzo sono ancora molto limitate. Infatti, la maggior parte dei dati pubblicati provengono da studi osservazionali e caso-controllo.

L'ECCO2R è stato proposto sia in pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica che ipercapnica.

1.3 Rimozione extracorporea nei pazienti con Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS)

L'ARDS è una sindrome caratterizzata da un danno acuto al parenchima polmonare, causata sia da insulti diretti che indiretti al polmone. A causa della presenza di liquido interstiziale ed alveolare nonché della perdita di tensioattivo, si verifica una diminuzione della compliance del sistema respiratorio [6]. L'approccio tradizionale della ventilazione meccanica nei pazienti con ARDS è

completamente cambiato dopo la pubblicazione di una sperimentazione clinica che ha coinvolto 10 diversi centri universitari [7]. Questo studio ha confrontato una strategia innovativa protettiva caratterizzata dall'utilizzo di bassi volumi correnti [6 ml / kg del peso corporeo predetto (PBW)] e bassi livelli di pressione di plateau ($P_{plat} = 30 \text{ cmH}_2\text{O}$) con il trattamento ventilatorio tradizionale che utilizzava volumi correnti di 12 ml / Kg / PBW e P_{plat} fino a 50 cm H₂O. Lo studio ha dimostrato una mortalità nettamente inferiore nel gruppo trattato con l'approccio "protettivo" rispetto al gruppo di controllo (31,0% vs. 39,8%, $p = 0,007$) [7].

La logica di questa strategia è che piccoli volumi correnti riducono il rischio di generare durante la ventilazione meccanica sovradistensione alveolare e il ciclico reclutamento / dereclutamento alveolare che rappresentano le principali cause di danno polmonare associate a ventilazione meccanica (VILI). Nonostante le attuali linee guida per l'ARDS raccomandino una strategia di ventilazione protettiva, dati recenti hanno dimostrato che i pazienti con ARDS, anche se ventilati con volumi correnti inferiori [8-10], sono ancora esposti a forze che possono indurre iperinflazione alveolare e danno da stress.

Pertanto, il razionale dell'utilizzo dei sistemi ECCO₂R nei pazienti con ARDS è quello di permettere una ventilazione con volumi correnti molto bassi ("ventilazione ultra-protettiva") in modo da evitare sia i danni polmonari indotti dal ventilatore (VILI) che gli effetti deleteri dell'ipercapnia che consegue alla riduzione della ventilazione minuto (vasodilatazione cerebrale e sistemica, depressione cardiovascolare, aritmie, vasocostrizione polmonare etc).

Ad oggi, tuttavia, i dati circa l'efficacia dell'utilizzo della rimozione extracorporea di CO₂ in questo setting sono ancora scarsi.

Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica sul ruolo e l'efficacia dei sistemi di ECCO₂R nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica secondaria ad ARDS [11]. Sono stati inclusi 14 studi (due studi randomizzati e controllati e 10 studi osservazionali) per un totale di 495 pazienti. Dall'analisi dei dati degli studi inclusi non è stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità e di incidenza di insufficienza d'organo, nonché una riduzione della

lunghezza della degenza in terapia intensiva. L'incidenza di eventi avversi correlati alla rimozione extracorporea di CO₂ variava tra lo 0% e il 25% a seconda degli studi. Inoltre, solamente due studi hanno valutato l'efficacia dell'ECCO₂R di aumentare i giorni liberi dal ventilatore. Nello studio Xtravent [12], dopo un 'periodo di stabilizzazione' cioè dopo 24 ore di terapia ottimizzata e di alta PEEP, 40 pazienti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di trattamento (strategia con volumi correnti di 3 ml / kg / PBW associata ECCO₂R) e 39 pazienti al gruppo di controllo (6 ml / kg / PBW secondo la strategia ARDSNet).

Questo piccolo studio ha dimostrato che la strategia “ultraprotettiva” associata all’uso di ECCO₂R non ha comportato una differenza significativa tra i gruppi in termini di giorni liberi di ventilazione nei 28 e 60 giorni successivi alla randomizzazione. Tuttavia, un'analisi post-hoc su coorti selezionate in base al rapporto PaO₂ / FiO₂ ha mostrato che, nei pazienti più ipossiemici (PaO₂ / FiO₂ <150) c'è un significativo incremento dei giorni liberi da ventilatore a 60 giorni (VFD-60) nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo (VFD-60 = 40,9 ± 12,8 contro 28,2 ± 16,4, p = 0,033, rispettivamente). Un limite di questo studio è il fatto che sono stati arruolati solo i pazienti con emodinamica stabile. Di conseguenza, il tasso di mortalità è molto basso (16,5%) rispetto ai dati di letteratura. Per tale motivo è difficile generalizzare i risultati di questo studio all’intera popolazione di pazienti affetti da ARDS.

Più recentemente, Fanelli e collaboratori [13] hanno valutato la sicurezza e la fattibilità di una strategia di ventilazione meccanica “ultra-protettiva” comprendente l'erogazione di volumi correnti molto bassi (VT= 4 ml/kg del peso corporeo ideale) associata all'utilizzo di un sistema di rimozione extracorporea di anidride carbonica basso flusso. Lo studio ha coinvolto 15 pazienti con ARDS di grado moderato in accordo con la recente definizione di Berlino [14] [100 <PaO₂/FiO₂< 200 con una Pressione di fine espirazione (PEEP)> di 5 cmH₂O]. La durata media del trattamento è stata di tre giorni. La diminuzione progressiva del VT (da 6.2 ± 0,7 ml/Kg del basale fino a valori pari a 4.8± 0,7 ml/Kg) ha portato ad una significativa riduzione della Pressione di Plateau (Pplat) e della Driving Pressure (Pplat – PEEP) rispetto ai valori basali. Inoltre, l'associazione dell'ECCO₂R

ha permesso di prevenire l'acidosi respiratoria che inevitabilmente consegue alla riduzione della ventilazione minuto. Circa il 40% dei pazienti (6 su 15) ha manifestato, comunque, una severa ipossiemia che è stata trattata associando la prone position; in due casi, inoltre, è stato necessario convertire il trattamento in ECMO veno-venoso. Infine, solamente due pazienti hanno manifestato effetti collaterali quali l'emolisi intravascolare e il malfunzionamento della pompa per inginocchiamento del catetere venoso centrale.

Diversi sono i meccanismi che sono alla base del peggioramento dell'ipossiemia [15]. Ad esempio fenomeni di disventilazione caratterizzati da atelettasie gravitazionali e riassorbimento delle atelettasie dovuti rispettivamente ad una riduzione della pressione media nelle vie aeree e ad una critica riduzione del rapporto ventilazione/ perfusione. Ciò implica che una pressione sufficiente deve essere applicata per riaprire le nuove aree atelettasiche. E' stato stimato che in pazienti con ARDS con $P_{plat} < 25$ cmH₂O il 30-40% del polmone reclutabile rimane chiuso. Infine, durante ECCO₂R il quoziente respiratorio si riduce quando la CO₂ eliminata naturalmente dai polmoni si riduce. Pertanto per mantenere la stessa PaO₂, è necessario aumentare la FiO₂.

A questo punto, però, una domanda sembra legittima: abbassare il target di P_{plat} ad un valore minore di 25 cmH₂O è realmente utili in termini di sopravvivenza in questi pazienti?

Lo studio randomizzato controllato denominato SUPERNOVA [16], promosso dalla Società Europea di Terapia Intensiva, attualmente in corso, aggiungerà importanti informazioni per rispondere a tale quesito.

1.4 Rimozione extracorporea nei pazienti con BPCO

La BPCO nel corso degli anni è divenuta una delle malattie con mortalità, morbilità ed impatto economico più elevati [17-19]. Nel Mondo è attualmente la sesta causa di morte, registrando un trend in decisa ascesa nei paesi in via di sviluppo che porterà la patologia, secondo alcune stime della WHO, ad arrivare al terzo posto entro il 2020, per assestarsi al quarto nel 2030 [18].

La BPCO è classicamente contraddistinta da una progressiva ed irreversibile limitazione al flusso d'aria espiratorio [19]. I pazienti affetti da BPCO spesso presentano insufficienza respiratoria acuta ipercapnica (AHFR) durante un episodio di esacerbazione. L'AHFR è considerata una situazione di emergenza e la sua gestione è cambiata nel corso degli ultimi decenni [20].

Durante la riacutizzazione, l'incremento della limitazione al flusso determina un peggioramento dell'iperinflazione dinamica con un aumento del volume di riserva espiratorio (EELV) e del volume residuo (RV) [21]. D'altra parte, la capacità inspiratoria (IC) e il volume di riserva inspiratorio (IRV) si riducono altrettanto in modo significativo. Di conseguenza, poiché il volume corrente (VT) è più vicino alla capacità polmonare totale (TLC), una maggiore pressione da parte dei muscoli respiratori deve essere generata per mantenere lo stesso VT. Inoltre, la progressiva riduzione del tempo espiratorio associata alla presenza di una pressione intrapolmonare positiva alla fine dell'espirazione, genera la cosiddetta pressione positiva intrinseca di fine espirazione (PEEPi), la quale a sua volta determina un aumento del lavoro respiratorio (WOB)[22].

Pertanto, nei pazienti BPCO con esacerbazione acuta (AECOPD) l'incapacità di sostenere una respirazione spontanea è il risultato di uno squilibrio tra il carico e la capacità dei muscoli respiratori di generare pressione. Questo si traduce in frequenze respiratorie più elevate, conseguente iperinflazione dinamica, elevate pressioni intratoraciche, eccessivo lavoro respiratorio, ed, infine, ritenzione di CO₂.

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è considerata il trattamento di prima linea in questa situazione [20]. Nonostante i risultati positivi e la crescente esperienza con la NIV, una percentuale importante di pazienti, soprattutto quelli con grave acidosi, continuano a fallire e richiedono l'intubazione [21]. Inoltre, i pazienti con BPCO che necessitano di intubazione hanno una prognosi scarsa e un aumentato rischio di svezzamento difficile e di ventilazione prolungata [22].

Recentemente, la decapneizzazione è stata proposta come nuovo trattamento nei pazienti con AECOPD. La logica di questa nuova strategia è quella di combinare la rimozione extracorporea con l' "approccio convenzionale", che consiste nel miglioramento della ventilazione alveolare

utilizzando un ventilatore meccanico che lavora insieme con la pompa respiratoria, per evitare l'intubazione nei pazienti con BPCO non responsivi alla NIV e facilitare lo svezzamento nei pazienti ipercapnici ventilati invasivamente.

Ad oggi, non esistono studi clinici randomizzati e controllati (RCT) sull'argomento. Come riportato da una recente revisione sistematica [24], la maggior parte delle evidenze scientifiche sul ruolo della decapneizzazione nei pazienti con AECOPD viene da singole esperienze e piccoli studi. In effetti, solo 10 pubblicazioni con un totale di 85 pazienti sono state incluse in questa analisi. Inoltre, tutti i lavori differiscono in termini di caratteristiche del paziente, dispositivo di rimozione extracorporea utilizzato e design di studio [24].

Nonostante queste limitazioni, è stato dimostrato che l'associazione della NIV con la rimozione extracorporea di CO₂ ha evitato l'intubazione in 65 (93%) su 70 pazienti. Inoltre, 9 pazienti su 17 (53% dei pazienti) sono stati svezzati con successo dalla ventilazione invasiva utilizzando la decapneizzazione [24]. D'altra parte, però, sono state osservate numerose complicanze. Uno studio caso-controllo multicentrico (studio ECLAIR) recentemente pubblicato è in linea con questi risultati. Rispetto al gruppo di controllo, l'intubazione è stata evitata in 14 (56,0%) dei 25 pazienti con BPCO a rischio di fallire la NIV e trattati con sistema ECCO₂R veno-venoso. Anche in questo caso, gli Autori hanno trovato che le complicazioni rilevanti si sono verificati in più di un terzo dei casi [25].

In linea con il progetto presentato e con l'attività di ricerca negli ultimi tre anni vengono riportati di seguito i risultati dei tre principali filoni di ricerca esplorati.

In particolare:

1. la decapneizzazione extracorporea in pazienti con BPCO riacutizzata a rischio di fallimento della ventilazione meccanica non invasiva;
2. la decapneizzazione extracorporea nello svezzamento dei pazienti intubati (studio ProWEAN);
3. la decapneizzazione extracorporea in pazienti con BPCO stabile (studio CO₂RE).

CAPITOLO 2

La rimozione extracorporea di CO₂ nei pazienti con BPCO riacutizzata a rischio di fallimento della ventilazione meccanica non invasiva

2.1 Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della rimozione extracorporea di CO₂ in associazione con la ventilazione meccanica non invasiva nel ridurre il tasso di intubazione nei pazienti ipercapnici a rischio di fallimento della NIV.

2.2 Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto in collaborazione con il Dipartimento di Anestesiologia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, diretto dal Prof Vito Marco Ranieri. I dati sono stati raccolti in un periodo di tempo di 30 mesi (Maggio 2011-Novembre 2013).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dei rispettivi centri partecipanti ed è stato registrato con il numero identificativo ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01422681.

Inoltre, i dati sono stati oggetto di pubblicazione [26].

Criteri di inclusione

Sono stati reclutati tutti i pazienti ricoverati per insufficienza respiratoria acuta ipercapnica secondaria ad una riacutizzazione di BPCO e trattati con NIV. Il dispositivo ECCO2R è stato utilizzato in aggiunta alla NIV quando il paziente era “a rischio di fallimento NIV”.

I pazienti sono stati considerati a rischio di “NIV failure” se dopo due ore di *trial* con NIV presentavano:

- pH arterioso $\leq 7,30$ con una $\text{PaCO}_2 > 20\%$ rispetto al valore di partenza

Ed almeno uno dei seguenti criteri:

- RR ≥ 30 atti/min
- Utilizzo dei muscoli respiratori accessori
- Movimenti addominali paradossi

Criteri di esclusione

- Pressione sistolica < 60 mmHg malgrado infusione di fluidi o somministrazione di farmaci vasoattivi
- Controindicazioni all'anticoagulazione (conta piastrinica $< 30.000/\text{mm}^3$; INR $> 1,5$; anamnesi patologica positiva per eventi ictali negli ultimi tre mesi, per traumi cranici, per malformazioni intracraniche artero-venose, per aneurismi cerebrali o per lesioni del sistema nervoso centrale; pazienti con, o in previsione di posizionamento durante lo studio, un catetere epidurale; anamnesi positiva per diatesi emorragiche come l'emofilia; sanguinamento gastro-intestinale nelle 6 settimane anteriori all'inizio dello studio; pazienti aventi cirrosi, varici esofagee, ascite e/o ittero cronico; evento traumatico severo)
- Peso corporeo $> 120\text{Kg}$
- Controindicazioni alla continuazione della terapia attiva
- Mancato ottenimento del consenso informato

NIV più ECCO2R

Il dispositivo utilizzato nello studio è un dispositivo mini-invasivo basato su un meccanismo di emofiltrazione veno-venosa continua (Decap® Smart, Hemodec, Salerno, Italia). Il sangue attraverso una pompa rotante a basso flusso e non occlusiva (0-450ml/min) raggiunge una membrana polmonare di polipropilene (Euroset, Medolla, Italia. Volume priming: 100ml, superficie

di contatto: 1,35m², flusso massimo di sangue: 7 l/min) che è connessa ad una sorgente di gas freschi che eroga O₂ al 100% costantemente a 8 l/min. Il sangue si dirige poi verso un emofiltro (Medica D250, Medolla, Italia) che crea acqua plasmatica, questa verrà fatta transitare nuovamente attraverso la membrana grazie al lavoro di una seconda pompa peristaltica (0-155ml/min).

La dose iniziale di eparina è stata di 80UI/Kg in bolo, seguita da un infusione di 18UI/Kg/h. L'eparina è immessa nel circuito attraverso una siringa inclusa nel sistema. L'infusione deve mantenere il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) circa a 1,5.

E' stato utilizzato un catetere doppio lume (14 F; JOLINE GmbH & Co. KG) situato nella vena femorale, posizionato attraverso la tecnica Seldinger.

Il supporto ECCO2R è stato interrotto quando venivano raggiunti tutti i seguenti parametri per almeno 12 ore:

- RR<25 atti/min
- pH>7.35
- PaCO₂ <20% rispetto al valore di partenza
- Assenza di uso dei muscoli respiratori accessori o di movimenti addominali paradossi.

Gruppo di controllo ("NIV only")

Come gruppo di controllo sono stati considerati pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica selezionati da un database storico. Infatti i dati che costituiscono questo gruppo sono presi da due precedenti studi svolti nelle medesime unità di terapia intensiva oggetto di questa ricerca [27,28]. I pazienti sono stati considerati confrontabili con il gruppo "NIV più ECCO2R" in quanto "a rischio di fallimento NIV". I parametri per stabilire questo stato, così come i criteri di esclusione, sono gli stessi usati per il gruppo attivo (NIV più ECCO2R) e sono stati descritti in precedenza.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare l'incidenza di intubazione orotracheale (IOT) nei 28 giorni seguenti il ricovero in terapia intensiva. La decisione di intubare il paziente veniva presa da medici non coinvolti nella ricerca e secondo criteri standard predefiniti, coerenti con quelli utilizzati nei precedenti studi dai quali è stato ricavato il gruppo di controllo [27,28] :

- RR >35 atti/min
- pH arterioso <7.25
- PaCO₂ >60mmHg
- PaO₂ <60mmHg con una FiO₂ >60%
- Segni di sofferenza del paziente con attività dei muscoli respiratori accessori e movimenti paradossi addominali
- Instabilità emodinamica (definita come o un incremento di 80-90mmHg o un decremento di 30-40mmHg rispetto ai valori pressori originari, oppure come necessità di somministrazione di farmaci vasoattivi per almeno 2 ore per mantenere la pressione sistolica maggiore di 85 mmHg, oppure come evidenze elettrocardiografiche di ischemia miocardica o aritmia ventricolare)
- Necessità di sedazione per elevata agitazione
- Riduzione dello stato di coscienza (definito come GCS <9)
- Arresto cardiaco

I pazienti sono stati seguiti fino alla dimissione dall'ospedale o all'exitus.

Obiettivi secondari dello studio erano la mortalità intra-ospedaliera e la durata di ricovero nell'UTI di riferimento.

Potenziati eventi avversi relativi al funzionamento di ECCO₂R sono stati raccolti e classificati come: di natura meccanica (malfunzionamento della membrana polmonare, clot nel circuito, aria nel circuito, pompa mal funzionante, rottura di tubi, spostamento del catetere e perdite nel sistema,

tutti problemi che intaccano il corretto funzionamento del sistema) e relativi al paziente (perforazione venosa; emorragia significativa, intesa come qualsiasi sanguinamento che richieda la trasfusione di 1 unità di globuli rossi concentrati; instabilità emodinamica, definita come o un incremento di 80-90mmHg o un decremento di 30-40mmHg rispetto ai valori pressori originari, oppure come necessità di somministrazione di farmaci vasoattivi per almeno 2 ore per mantenere la pressione sistolica maggiore di 85mmHg, oppure come evidenze elettrocardiografiche di ischemia miocardica o aritmia ventricolare; ischemia intestinale; pneumotorace e complicazioni che possono insorgere successivamente all'inizio della procedura di decapneizzazione come: alterazioni renali, reperto di un valore di creatininemia $>1,5\text{mg/dl}$; alterazioni infettive, reperto di colture positive per patogeni; alterazioni metaboliche, reperto di glicemia $\geq 240\text{mg/dl}$ o iperbilirubinemia; alterazioni trombotiche, reperto di trombosi venosa profonda-TVP o embolia polmonare; alterazioni neurologiche, reperto di infarto, emorragia o edema cerebrale).

Analisi statistica

Le variabili selezionate che sono state associate al rischio di fallimento NIV erano [29,30]:

- Età
- Volume espirato forzato nel primo secondo (FEV_1)
- Charlson comorbidity index (CCI)
- Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)
- pH iniziale (prima della ventilazione meccanica)

Ad eccezione del FEV_1 , valore ottenuto delle prove di funzionalità respiratoria più recenti, tutte le altre variabile sono state raccolte all'ingresso in terapia intensiva.

GenMatch (sistema di matching genetico) è stato usato per confrontare i due gruppi "NIV only" e "NIV più ECCO2R" [31,32]. Questo sistema permette di eseguire una distribuzione delle caratteristiche iniziali, delle persone appartenenti a ciascun gruppo, più simile possibile. Per fare ciò

utilizza un sistema combinato dove è presente sia il propensity score matching sia il multivariate matching. L'algoritmo automatico di ricerca massimizza l'equilibrio delle covariate incluse nei dati, cercando di rendere più simile possibile la distribuzione multivariata di questi fattori confondenti nei nel gruppo "caso" e "controllo", attraverso:

- la stima del peso relativo del propensity score e di ogni individuo selezionato.
- la valutazione dell'equilibrio ed il direzionamento della ricerca verso accoppiamenti che lo ottimizzin.
- la selezione di quei valori che producono il miglior equilibrio delle covarianti nel campione confrontato [31,32].

Il calcolo statistico è stato portato a termine mediante l'utilizzo del test di Wilcoxon Mann-Whitney [31,32].

Per accertare come i criteri di inclusione del protocollo potessero influenzare i risultati di base, tutte le analisi sono state ripetute eliminando da entrambi i gruppi i pazienti con un'importante alterazione neurologica (Kelly score ≥ 3) e con una ipossiemia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$), in quanto entrambi i fattori sono stati associati ad elevato rischio di fallimento NIV[29,30].

I dati sono stati presentati come media (deviazione standard), o mediana (intervallo inter-quartile).

Le comparazioni tra i gruppi ed all'interno di essi sono state realizzate usando il Wilcoxon Mann-Whitney test per le variabili quantitative continue ed il Chi-quadro o il test esatto di Fisher, a seconda dell'appropriatezza, per le variabili categoriale (qualitative).

I risultati sono stati riportati come rapporto di rischio (hazard ratio, HR) con intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

L'incidenza cumulativa delle IOT nei 28 giorni successivi all'ammissione in terapia intensiva è stata valutata considerando la morte come evento concorrente usando il metodo di Gooley.

Sono stati utilizzati i seguenti programmi statistici: Stata software versione 11.0 (Stata-Corp, College Station, Texas), R software versione 2.11 (R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>) e SAS software package (SAS Institute, Cary,NC; versione 8.2).

2.3 Risultati

Durante il periodo di studio 200 pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica secondaria a BPCO riacutizzata sono stati ricoverati presso le Unità di Terapia Intensiva coinvolte nello studio per iniziare un trial con la NIV.

La **Figura 2.1** mostra la Flow chart dello studio.

Degli iniziali 89 pazienti nei quali erano presenti i criteri per considerare la NIV a rischio di fallimento, 64 sono stati esclusi dallo studio per le seguenti ragioni:

- Ipotensione (N=2)
- Controindicazioni all'anticoagulazione (N=4)
- Peso corporeo >120Kg (N=4)
- Contrindicazioni alla continuazione della terapia attiva (N=13)
- Consenso non dato (N=41)

Pertanto, 25 pazienti sono stati trattati associando la decapneizzazione extracorporea alla NIV (Gruppo "NIV più ECCO₂R").

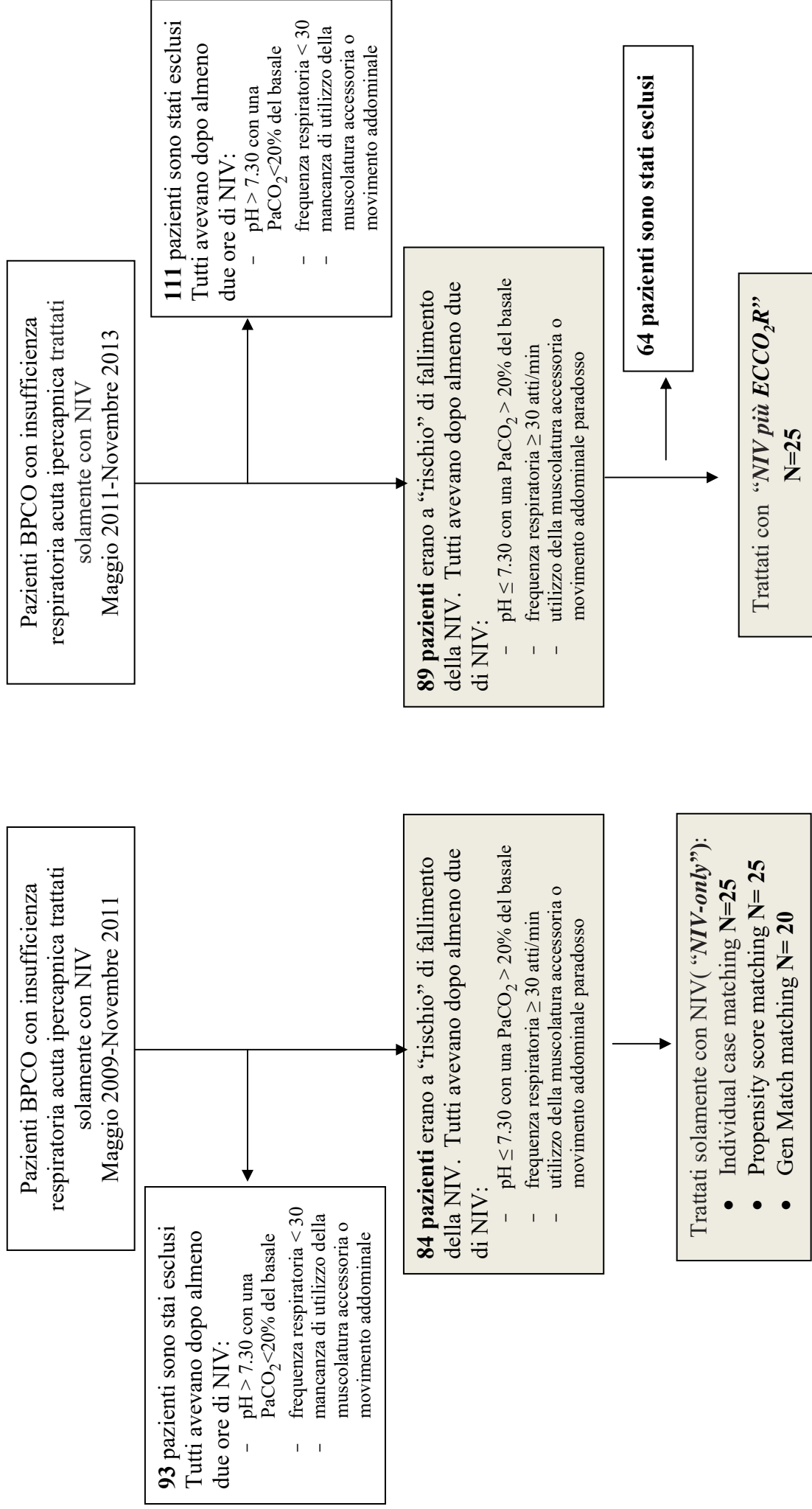
Dei 198 pazienti affetti da BPCO nel gruppo di controllo "solo NIV" reclutati negli studi precedenti, 105 sono stati considerati a rischio di ricevere una intubazione secondo i criteri già osservati e, di questi, 84 sono stati ritenuti candidabili per l'analisi GenMatch. I restanti 21 non sono stati inclusi per le seguenti ragioni:

- Ipotensione (N=6)
- Controindicazioni all'anticoagulazione (N=4)

- Peso corporeo >120Kg (N=3)
- Contrindicazioni alla continuazione della terapia attiva (N=8)

Pertanto, secondo la procedura GenMatch 21 pazienti del gruppo di controllo “solo NIV” sono stati alla fine confrontati con i 25 pazienti del gruppo “NIV più ECCO₂R” (**Figura 2.1**)

Figura 2.1 Flow chart dello studio



BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva; NIV= ventilazione meccanica non invasiva; PaCO₂= pressione arteriosa parziale di anidride carbonica, ECCO₂R= rimozione extracorporea di CO₂

Sono quattro i principali risultati di questo studio:

1. la riduzione significativa della PaCO₂ (P=0.0037), la diminuzione della frequenza respiratoria (RR) (p=0,01) ed l' aumento del pH arterioso (p<0.0001) dopo un'ora di trattamento nel gruppo "NIV più ECCO2R" (**Tabella 2.1**).
2. la riduzione del tasso di intubazione (IOT) nel gruppo dei pazienti trattati con "NIV più ECCO2R": il rischio di intubazione nel gruppo di studio era del 12% (3 pazienti, 95% CI 2.5-31.2%) verso il 33% del gruppo di controllo (7 pazienti, 95% CI 14.6-57.0%, p=0.1495).
3. la riduzione della mortalità intra-ospedaliera. Quest'ultima si presentava significativamente (p<0.05) più bassa nel gruppo "NIV più ECCO2R" rispetto a quello "solo NIV" [8% (95% CI 1.0-26.0%) vs. 35% (95% CI 24.5-45.7%), e 33% (95% CI 18.0-57.5%) rispettivamente prima e dopo GenMatch] (**Tabella 2.2**).
4. il riscontro di un discreto numero di complicanze: 13 pazienti (52% del totale) hanno presentato effetti avversi correlati all'utilizzo di ECCO2R . Le tre intubazioni effettuate sono state successive proprio a queste complicazioni intercorrenti. Un paziente è stato intubato a causa del sopraggiungere di instabilità emodinamica causata da emorragia retroperitoneale. In due pazienti, invece, il trattamento di decapneizzazione è stato interrotto per "clots" nel circuito, ciò ha causato un conseguente peggioramento degli scambi gassosi che ha portato all'intubazione dei pazienti (**Tabella 2.3**).

Il trattamento ha avuto una durata compresa tra 24 e 41 ore. E' stato raggiunto un flusso di sangue extracorporeo compreso tra 177 e 333 ml/min. La dose di eparina richiesta per mantenere l'aPTT tra 1,22 e 2,54 era compresa tra 10,3 e 17,3 UI/Kg (**Tabella 2.4**).

Tabella 2.1 Parametri respiratori nei due gruppi

		<i>NIV-più-ECCO₂R</i> N=25	<i>“NIV only” dopo Geneting matching</i> N=21	p
PaCO ₂ , mmHg	T0	88.0 (67.0;96.0) P=0.0037	82.0 (76.0 ;89.0) P=0.7363	0.6067
	T1	63.0 (52.0 ;84.0)	80.0(66.0 ;104.5)	0.0125
pH [†]	T0	7.27 (7.25 ;7.28) P<0..0001	7.28 (7.23;7.30) P=0.4979	0.2423
	T1	7.34 (7.32 ;7.39)	7.28 (7.17;7.30)	0.0003
Frequenza respiratoria, breath per min [†]	T0	32 (29;35) P<0.0001	30 (28;32) P=0.1268	0.2641
	T1	22 (18;24)	27 (25;31)	0.0002
PaO ₂ /FiO ₂	T0	168 (133;210) P=0.9493	176 (152;233) P=0.0701	0.3648
	T1	178 (131;203)	235 (212;262)	0.0006

NIV= ventilazione meccanica non invasiva; ECCO₂R= rimozione extracorporea di CO₂.

PaCO₂= pressione parziale arteriosa di anidride carbonica; PaO₂= pressione parziale arteriosa di ossigeno;

FiO₂= frazione inspirata di ossigeno.

I dati sono espressi come mediane ed intervallo interquantile.

Il confronto tra e all'interno dei gruppi è stato fatto utilizzando il test di Wilcoxon-Mann-Whitney.

Tabella 2.2 Endpoints secondari

	<i>NIV-più- ECCO₂R</i> N=25	<i>“NIV-only” Dopo genetic matching</i> N=21	p
Mortalità ospedaliera, numero (%)	2 (8)	8(35)	0.0347
Lunghezza degenza in Terapia Intensiva (giorni)	8 (7;10)	12(16,15)	0.1943
Lunghezza degenza ospedaliera (giorni)	24 (21;28)	22(13,36)	0.8007

NIV= ventilazione meccanica non invasiva; ECCO₂R= rimozione extracorporea di CO₂.

I dati sono presentati come numeri (percentuali) o mediane (interquantili). Il confronto fra gruppi è stato fatto utilizzando il test esatto di Fisher

Tabella 2.3 Complicanze osservate nei 25 pazienti trattati con “NIV-più- ECCO2R”.

Eventi meccanici

Paziente #2	coaguli nel circuito
Paziente #6	coaguli nel circuito
Paziente #9	coaguli nel circuito
Paziente #14	coaguli nel circuito
Paziente #16	failure della membrana
Paziente #18	malfunzionamento della pompa
Paziente #19	coaguli nel circuito
Paziente #22	coaguli nel circuito
Paziente #25	malfunzionamento della pompa

Eventi correlate al paziente

Paziente #1	sanguinamento significativo (ematuria)
Paziente #4	sanguinamento significativo (ematoma retroperitoneale)
Paziente #13	perforazione della vena all’inserzione del catetere
Paziente #23	sanguinamento significativo (inguine)

Abbreviazioni: ECCO2R:=rimozione extracorporea di anidride carbonica; NIV= ventilazione meccanica non invasiva.

Tabella 2.4 . Caratteristiche operative della decapneizzazione.

Flusso di sangue (ml/min)	255±78
Tempo di utilizzo (ore)	29±5
Eparina (IU/Kg)	13.8±3.5
aPTT ratio	1.88±0.66

I dati sono presentati come media deviazione standard
Abbreviazioni: aPTT=tempo di tromboplastina parziale attivata

2.4 Discussione

Un crescente numero di recenti studi preliminari [24] ha descritto l'uso di ECCO2R nei pazienti affetti da BPCO, dimostrando che l'utilizzo di questo supporto parziale extracorporeo può migliorare l'ipercapnia nei pazienti BPCO affetti da acidosi respiratoria, migliorandone quindi gli outcomes. I dati del nostro studio mostrano un rischio di essere sottoposti all'intubazione tre volte maggiore nel gruppo "solo NIV" rispetto a quello trattato anche con la decapneizzazione.

I punti di forza del nostro studio sono l'omogeneità dei pazienti selezionati e la solidità del metodo statistico di confronto utilizzato (GenMatch).

Infatti, in tutti i soggetti appartenenti ai due gruppi sono state valutate alcune caratteristiche in grado di descrivere la condizione di partenza del paziente: età e comorbidità per l'aspetto generale, FEV₁ per la severità della BPCO sottostante, SAPS II per la gravità dello stato del soggetto ed il pH per comprendere l'entità dell'insufficienza respiratoria. Sono stati scelti questi indicatori "a priori" essendo tutti correlati con il rischio di fallimento della NIV[33].

Per capire se i criteri di inclusione influenzassero i risultati dello studio, abbiamo analizzato i dati escludendo prima i soggetti con ipossiemia severa ($PaO_2/F_iO_2 < 150$) e, successivamente, quelli con un'importante alterazione dello stato di coscienza (Kelly score ≥ 3)[32].

Inoltre, per confrontare i pazienti del gruppo "NIV più ECCO₂R" e "solo NIV" abbiamo utilizzato la tecnica GenMatch, un metodo di comparazione che unisce il propensity score con il multivariate matching[31,32]. Questo metodo, attraverso un algoritmo automatico di ricerca che valuta sia il propensity score sia il valore iniziale di ciascuna covariata inclusa nel confronto, massimizza l'equilibrio (in termini di covariate) tra elementi che devono essere confrontati. Il risultato è quello eliminare tutti quei fattori confondenti che spesso influenzano i risultati di uno studio[31,32].

Infine, abbiamo inserito per entrambi i gruppi dei criteri di intubazione a priori che fossero oggettivi e coerenti con quelli utilizzati nei precedenti studi [27,28]. In aggiunta, non c'è stato alcun cambiamento nell'utilizzo della terapia ventilatoria, i centri coinvolti nello studio infatti utilizzano

questo trattamento ormai routinariamente, con un plateau per quanto riguarda la gestione del malato ed i risultati ottenuti.

Nonostante queste considerazioni, il fatto che questo studio non sia uno studio randomizzato e controllato rimane il suo limite più evidente[34].

In aggiunta, il tasso di complicazioni osservate nel gruppo “ECCO2R più NIV” è stato elevato (52%): in 3 pazienti un sanguinamento acuto ha comportato la trasfusione di almeno una sacca di globuli rossi concentrati, un paziente ha presentato una perforazione venosa nell’atto di inserire il catetere. Altre complicanze sono state causate da malfunzionamenti del sistema di diversa origine. Nonostante questo tasso elevato di complicanze si può ragionevolmente pensare che questo non abbia inciso sul risultato clinico finale dal momento che la mortalità intra-ospedaliera è risultata minore nel gruppo “NIV più ECCO2R” rispetto al “solo NIV”, suggerendo che le complicazioni relative all’intubazione ed alla ventilazione meccanica presentano una maggiore importanza se poste a confronto con quelle relative ad ECCO2R.

In conclusione, i dati ottenuti incoraggiano la realizzazione di studi clinici randomizzati, indispensabili per avvalorare l’uso di un dispositivo ECCO2R in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica e acidosi respiratoria, non responsivi alla NIV.

CAPITOLO 3

La rimozione extracorporea di CO₂ nello svezzamento dei pazienti intubati (studio ProWEAN)

3.1 Scopo dello studio

Trattasi di uno studio monocentrico esplorativo il cui scopo è quello di valutare se l'utilizzo del dispositivo di decapneizzazione extracorporea migliori lo svezzamento in pazienti intubati affetti da insufficienza respiratoria acuta ipercapnica.

Il razionale di questo studio pone le sue basi sul fatto che i rischi legati alla ventilazione meccanica invasiva rendono imperativo che lo svezzamento/weaning, inteso come l'intero processo di liberazione del paziente dalla ventilazione meccanica e dal tubo endotracheale, sia effettuato il prima possibile. Tra i rischi maggiori connessi con la ventilazione meccanica invasiva ci sono la polmonite associata al ventilatore (VAP), il barotrauma e la difficoltà di svezzamento al respiro spontaneo, che possono incidere significativamente sulla morbilità e mortalità della BPCO.

Del resto l'incidenza tra i pazienti ricoverati in terapia intensiva di uno svezzamento cosiddetto difficile è del 25%, raggiungendo tassi superiori al 40-60% nei pazienti affetti da BPCO.

Pertanto, qualsiasi strategia volta a ridurre durata di intubazione e di ventilazione invasiva dovrebbe essere impiegata per migliorare l'outcome dei pazienti con grave riacutizzazione di malattia.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi ed è registrato con il numero identificativo ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02259335.

Inoltre, i dati preliminari dei primi quattro pazienti trattati sono stati recentemente pubblicati [35].

3.2 Materiali e Metodi

Criteria di inclusione

- Età maggiore di 18 anni;
- Insufficienza respiratoria che ha richiesto la ventilazione meccanica invasiva (riscontro pre intubazione di PaCO₂ >55 mmHg e pH < 7.35);
- ventilazione meccanica invasiva (IMV) da \geq 48 ore;
- fallimento di almeno due trial di svezzamento e ipercapnia persistente durante la ventilazione meccanica invasiva.

Criteria di esclusione

- Pressione arteriosa media (MAP) <60 mmHg, nonostante infusione di liquidi e di ammine;
- controindicazione alla scoagulazione;
- Ictus, trauma cranico severo, malformazione artero-venosa cerebrale, aneurisma cerebrale o lesioni cerebrale centrale entro i precedenti 3 mesi;
- Storia di diatesi emorragica, sanguinamento gastrointestinale nelle sei settimane precedenti l'arruolamento nello studio;
- varici esofagee, ittero cronico, cirrosi o ascite cronica;
- trauma;
- controindicazione a continuare il trattamento attivo;
- non ottenimento del consenso informato

La mattina dello studio i pazienti venivano sottoposti ad un nuovo tentativo di svezzamento ed in caso di non superamento dello stesso venivano riconnessi al ventilatore per un minimo di due ore in modo da ristabilizzare i valori degli scambi gassosi. Successivamente, i pazienti erano sottoposti ad

un nuovo tentativo di svezzamento iniziando questa volta, dopo 5 minuti dalla sospensione della ventilazione, la rimozione extracorporea di CO₂ (ProLung Estor, Pero, Italy).

Al termine di quest'ultima prova, i pazienti potevano essere estubati sotto ECCO₂R se erano soddisfatti i seguenti criteri di estubazione predefiniti:

- 1) scambio gassoso pari a SpO₂ ≥ 90% con FiO₂ <40%; pH ≥ 7.32; aumento della PaCO₂ ≤10 mm Hg;
- 2) stabilità emodinamica (frequenza cardiaca <110 battiti / min o non superiore a più del 20% rispetto al basale; pressione arteriosa sistolica compresa tra 160 e 90 mmHg senza l'utilizzo di vasopressori;
- 3) pattern ventilatorio stabile (ad esempio, frequenza respiratoria <30 atti / min o non superiore a più del 30% del valore di base);
- 4) nessun cambiamento dello stato mentale (ad esempio, sonnolenza, coma, agitazione, ansia);
- 5) assenza di segni di distress respiratorio, compreso l'uso dei muscoli accessori, movimento paradossale addominale, sudorazione, o marcata dispnea.

Il trattamento extracorporeo è proseguito fino a quando tutti i seguenti criteri sono rimasti stabili per almeno 12 ore:

- a) frequenza respiratoria inferiore a 25 atti/min;
- b) pH superiore a 7.35, PaCO₂ inferiore al 20% rispetto al basale;
- c) assenza di segni di distress respiratorio

I parametri clinici, i valori dell'emogalisi (PA, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, SpO₂, rapporto PaO₂/FIO₂, PaCO₂, pH, dispnea con scala di Borg) e i parametri di meccanica respiratoria (misurata tramite sondino gastrico ed esofageo) sono stati registrati all' inizio e al termine di entrambi i trials di svezzamento.

Le variazioni di pressione esofagea (P_{es}), gastrica (P_{ga}), e transdiaframmatica (P_{di}) e la pressione di apertura delle vie aeree (P_{ao}) sono state misurate come precedentemente descritto [36]. Le resistenze polmonari inspiratorie (R_L) e l'elastanza (E_L) sono state valutate utilizzando la tecnica di Mead e Whittenberger [37]. E' stata inoltre misurata la pressione positiva intrinseca di fine espirazione dinamica (dynamic PEEPi) [36], e sono stati calcolati il prodotto pressione-tempo del diaframma per minuto (PTPdi/min) e il prodotto pressione-tempo dei muscoli respiratori per ogni atto respiratorio (PTPes/atto) [38]. Il lavoro inspiratorio (Work of Breathing- WOB) del paziente è stato calcolato dal loop pressione esofagea / volume corrente come precedentemente descritto [39]. Il tasso di rimozione della CO₂ è stato calcolato in base a misure interne della percentuale di CO₂ e del flusso a livello della fibra cava della membrana.

3.3 Risultati

Abbiamo arruolato 4 pazienti con BPCO severa ($FEV_1=24+17\%$ pred) intubati e ventilati per 9 ± 3 giorni a seguito di un episodio di insufficienza respiratoria acuta ipercapnica e che avevano fallito nei giorni precedenti almeno due trials di svezzamento.

Tutti i pazienti che avevano fallito il primo trial di svezzamento erano capaci in seguito di superare il secondo tentativo dopo essere stati connessi alla rimozione extracorporea di CO₂. Pertanto tutti e quattro i pazienti sono stati estubati e la decapneizzazione è stata sospesa dopo 52 ± 3 ore. Un solo paziente è stato reintubato dopo quattro ore per la comparsa di edema della glottide e stridore. La procedura è stata tollerata bene in tutti i pazienti, solamente in un soggetto è stato necessario sostituire il catetere dopo 10 ore di trattamento. Il flusso medio nel circuito è stato $320+56$ mL/min con una rimozione di CO₂ pari a $78+18$ mL/min. In termini di meccanica respiratoria, l'aggiunta della decapneizzazione ha portato ad una significativa riduzione alla fine del trial di svezzamento della pressione transdiaframmatica (P_{di}) e della frequenza respiratoria, rispetto al trial effettuato senza ECCO₂R.

La **Tabella 3.1** mostra che tutti gli indici di meccanica respiratoria e lo sforzo inspiratorio diminuivano al termine del trial di svezzamento con ECCO2R. Nella **Tabella 3.2** sono riportati i parametri ventilatori, i valori emogasanalitici e lo score relativo alla dispnea per ciascun paziente all'inizio e alla fine del trial di svezzamento con e senza ECCO2R.

Inoltre, l'applicazione della rimozione extracorporea di CO₂ ha prevenuto nei pazienti trattati l'incremento della PaCO₂ e dell'indice di Tobin (f/V_T); quest'ultimo indice si è mantenuto al di sotto di 100, valore soglia considerato prognostico di fallimento (**Tabella 3.2**).

Tabella 3.1 Sforzo inspiratorio, caratteristiche di meccanica respiratoria e lavoro respiratorio in pazienti sottoposti a trial di svezzamento con e senza ECCO2R.

Paziente	Pdi swing (cmH ₂ O)		PTPdi/min (cmH ₂ Oxs/min)		PTPes (cmH ₂ Ox sec/min)		WOB/min, J/min		PEEPi,dyn (cmH ₂ O)		E,L (cmH ₂ O/L)		R,L (cmH ₂ O/Lxs)	
	T-piece senza ECCO2R	T-piece con ECCO2R	T-piece senza ECCO2R	T-piece con ECCO2R	T-piece senza ECCO2R	T-piece con ECCO2R	T-piece senza ECCO2R	T-piece con ECCO2R	T-piece senza ECCO2R	T-piece con ECCO2R	T-piece senza ECCO2R	T-piece con ECCO2R	T-piece senza ECCO2R	T-piece con ECCO2R
#1	T0	5.6	5.2	124	111	92	5.3	5.9	2.6	2.6	16.2	16.8	9.9	10.6
	T1	7.5	4.4	186	95	74	8.2	5.3	2.8	2.4	18.3	17.4	12.4	8.5
#2	T0	4.8	5.0	98	105	80	4.9	5.4	1.5	1.8	13.6	12.3	7.5	7.9
	T1	6.5	4.1	177	98	68	7.7	5.2	2.2	1.8	13.4	13.5	8.2	6.9
#3	T0	10.9	11.5	220	234	199	9.8	10.3	4.8	5.2	17.5	17.1	15.7	16.3
	T1	14.7	7.1	392	156	136	15.3	8.4	6.1	3.2	16.8	17.0	19.2	12.8
#4	T0	9.5	8.6	191	180	161	8.4	7.9	4.4	4.8	16.9	16.4	12.4	16.4
	T1	14.7	5.3	325	144	126	14.0	6.6	6.0	2.0	18.2	17.7	18.3	16.6

Lista delle abbreviazioni: T-piece = trial di svezzamento; T0= all'inizio del trial; T1= alla fine del trial; Pdi swing = variazione della pressione transdiaframmatica; PTPdi/min= prodotto pressione-tempo del diaframma per minuto; PTPes= variazioni nel prodotto pressione-tempo calcolate su di un periodo di un minuto; WOB= lavoro respiratorio; PEEPi,dyn= pressione positiva intrinseca di fine espirazione dinamica; EL= elastanza polmonare, RL= resistenze polmonari; ECCO2R= rimozione extracorporea di CO2.

Tabella 3.2 Parametri ventilatori, valori emogasanalitici e dispnea dei pazienti sottoposti a trial di svezzamento con e senza ECCO2R.

Paziente	f (b/min)		VT (ml)		VE (L/min)		pH		PaCO ₂ (mmHg)		Dyspnea	
	T-piece without ECCO ₂ R	T-piece with ECCO ₂ R	T-piece without ECCO ₂ R	T-piece with ECCO ₂ R	T-piece without ECCO ₂ R	T-piece with ECCO ₂ R	T-piece without ECCO ₂ R	T-piece with ECCO ₂ R	T-piece without ECCO ₂ R	T-piece with ECCO ₂ R	T-piece without ECCO ₂ R	T-piece with ECCO ₂ R
# 1	T0	22	20	320	7.04	6.36	7.39	7.38	61	63	2	2
	T1	38	22	225	8.55	7.48	7.35	7.39	66	58	5	3
#2	T0	21	21	450	9.45	9.74	7.38	7.39	56	55	3	3
	T1	36	24	355	12.78	10.51	7.38	7.38	59	51	4	2
#3	T0	24	23	338	8.11	8.18	7.40	7.41	67	67	2	2
	T1	42	19	306	12.85	6.68	7.38	7.41	74	58	8	5
#4	T0	22	25	280	6.16	6.45	7.39	7.40	57	59	3	3
	T1	32	18	245	7.84	6.28	7.39	7.40	60	54	5	2

Lista delle abbreviazioni: T-piece = trial di svezzamento; T0= all'inizio del trial; T1= alla fine del trial; f = frequenza respiratoria; VT= volume corrente; VE= ventilazione minuto; PaCO₂= pressione arteriosa parziale di anidride carbonica;ECCO2R= rimozione extracorporea di CO₂.

3.4 Discussione

Questo studio pilota dimostra che nei pazienti affetti da BPCO che non sono ancora pronti ad essere estubati, l'aggiunta della rimozione extracorporea di anidride carbonica durante una respirazione non supportata dalla ventilazione meccanica evita l'aumento della PaCO₂, dello sforzo inspiratorio e previene l'insorgenza del tipico respiro rapido e superficiale. E' noto che l'incapacità di sostenere la respirazione spontanea nei pazienti con BPCO è il risultato di uno squilibrio tra il carico e la capacità dei muscoli respiratori di generare una pressione adeguata. Questo si traduce in un aumento della frequenza respiratoria che porta ad iperinflazione dinamica, elevate pressioni intratoraciche, eccessivo lavoro respiratorio, ed infine a ritenere la CO₂ [40]. Questi cambiamenti possono verificarsi sia durante una riacutizzazione che quando il paziente non è ancora pronto per essere svezzato dal ventilatore [41,42].

Come descritto in precedenza l'aggiunta di ECCO₂R alla NIV può evitare l'intubazione in quei pazienti nei quali la ventilazione meccanica non invasiva non riesce a gestire una grave acidosi respiratoria [26]. Il sottostante meccanismo fisiologico evocato per spiegare questi risultati è l'efficacia della decapneizzazione nel rimuovere l'eccesso di CO₂ che non può essere gestito dal trattamento ventilatorio convenzionale (NIV). In questo studio, abbiamo dimostrato che la rimozione extracorporea di CO₂ può essere indicata nei pazienti con aumento del lavoro respiratorio, anche in assenza di acidosi respiratoria.

La riduzione dello sforzo inspiratorio riduce nei muscoli respiratori la produzione di CO₂ che può essere molto elevata in tali pazienti, contribuendo ad una riduzione della produzione totale di CO₂. In queste circostanze, la rimozione di CO₂ ottenuta con ECCO₂R può essere sufficiente per ridurre la domanda ventilatoria al punto dove è possibile la respirazione spontanea.

In conclusione, questo studio dimostra per la prima volta gli effetti fisiologici della decapneizzazione, fornendo il razionale del suo utilizzo nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica.

CAPITOLO 4

La rimozione extracorporea di CO₂ in pazienti con BPCO stabile (studio CO₂RE)

4.1 Scopo dello studio

Lo studio ha l'obiettivo di andare a valutare gli effetti della rimozione extracorporea di CO₂ in pazienti stabili affetti da BPCO con insufficienza respiratoria ipercapnica.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi ed è registrato con il numero identificativo ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02260583.

4.2 Materiali e metodi

Obiettivi dello studio

Lo scopo primario di tale studio è quello di valutare gli effetti della decapneizzazione in pazienti stabili affetti da BPCO con insufficienza ventilatoria ipercapnica relativamente a:

- modificazione dei valori emogasanalitici.
- modificazione dei segni vitali (frequenza respiratoria, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperature corporea).

Tra gli obiettivi secondari dello studio sono inclusi anche la valutazione di:

- tempo di ritorno ai valori iniziali di PaCO₂ dopo sospensione del trattamento extracorporeo
- fallimento della decapneizzazione
- eventi avversi

Criteri di inclusione

- BPCO (criterio spirometrico che dimostra la limitazione del flusso aereo con rapporto FEV1/CVF <0.70 post broncodilatatore);
- Ipercapnia stabile (riscontro di PaCO₂ >55 mmHg in almeno due misurazioni negli ultimi 3 mesi) e non responsività ad un trial di NIV di almeno 48 ore (almeno 12 h/die di NIV). La non-responsività è definita come: non miglioramento della capnia dopo due ore dalla sospensione del trattamento di almeno 5 mmHg;
- pH > 7.35;
- Stabilità clinica definita come non modificazione della terapia nelle ultime 4 settimane, non evidenza radiologica di infiltrati polmonari, non segni di scompenso cardiaco, non rialzo degli indici di flogosi.

Criteri di esclusione

- Pressione arteriosa media (MAP) <60 mmHg;
- Conta piastrinica <30,000/mm³; rapporto internazionale normalizzato (INR) >1.5;
- Ictus, trauma cranico severo, malformazione artero-venosa cerebrale, aneurisma cerebrale o lesioni cerebrale centrale entro i precedenti 3 mesi;
- Storia di diatesi emorragica, sanguinamento gastrointestinale nelle sei settimane precedenti l'arruolamento nello studio; varici esofagee, ittero cronico, cirrosi o ascite cronica; trauma, peso corporeo > di 120 Kg;
- Non ottenimento del consenso informato

Trattamento

I pazienti che soddisfano i criteri di inclusioni, ottenuto il consenso informato, sono stati sottoposti al trattamento in studio.

La decapneizzazione extracorporea è stata applicata utilizzando un sistema modificato di emofiltrazione veno-venosa in continuo dotato di una membrana che funge da “polmone” avente una superficie totale di 1.35 m² (Decap® Smart, Hemodec, Salerno, Italy).

Un catetere a doppio lume (14 F; Arrow International Inc. Reading, PA) è stato inserito nella vena femorale o nella vena giugulare con tecnica di Seldinger e connesso al circuito extracorporeo.

L'infusione continua di eparina è stata mantenuta per mantenere un aPTT di circa 1.5.

Il trattamento prevede una durata massima di 24 ore.

La decapneizzazione extracorporea è stata sospesa prima del tempo stabilito se: PaCO₂ < 35 mmHg e pH > 7,50.

Inoltre, il trattamento con Decap® Smart è stato definitivamente interrotto nei pazienti che presentavano almeno uno dei seguenti criteri:

- Insorgenza di uno qualsiasi dei criteri di esclusione dallo studio manifestatosi dopo l'inizio del trattamento con Decap Smart .
- Insorgenza di eventi avversi
- Giudizio del medico responsabile

In questo gruppo di pazienti il follow-up è iniziato dal momento dell'interruzione dal trattamento

Valutazioni e variabili

I parametri clinici e i valori dell'emogalalisi (PA, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, SpO₂, rapporto PaO₂/FIO₂, PaCO₂, pH) sono stati registrati secondo le seguenti tempistiche: prima dell'inizio della decapneizzazione (valore basale) e dopo 1, 3, 6 e 12 ore dall'inizio del trattamento e al termine dello stesso. Successivamente fino al ritorno del paziente ai valori iniziali di PaCO₂. Il flusso di sangue nel circuito extracorporeo verrà registrato a 60 minuti dall'inizio del trattamento e successivamente ogni ora fino alla sua interruzione.

Potenziati eventi avversi verificatisi durante la procedura sono stati registrati e classificati come descritto in precedenza (Capitolo 2).

4.3 Risultati

Finora sono stati arruolati 6 pazienti. Le caratteristiche di ciascun paziente sono riportate nella **Tabella 4.1**. Le **Figure 4.1, 4.2 e 4.3** illustrano le principali variazioni individuali in termini rispettivamente di PaCO₂, pH e frequenza respiratoria (RR). Globalmente la PaCO₂ è diminuita in tutti i pazienti durante il trattamento con una riduzione media del 24% rispetto al basale, mentre la frequenza respiratoria è rimasta relativamente costante.

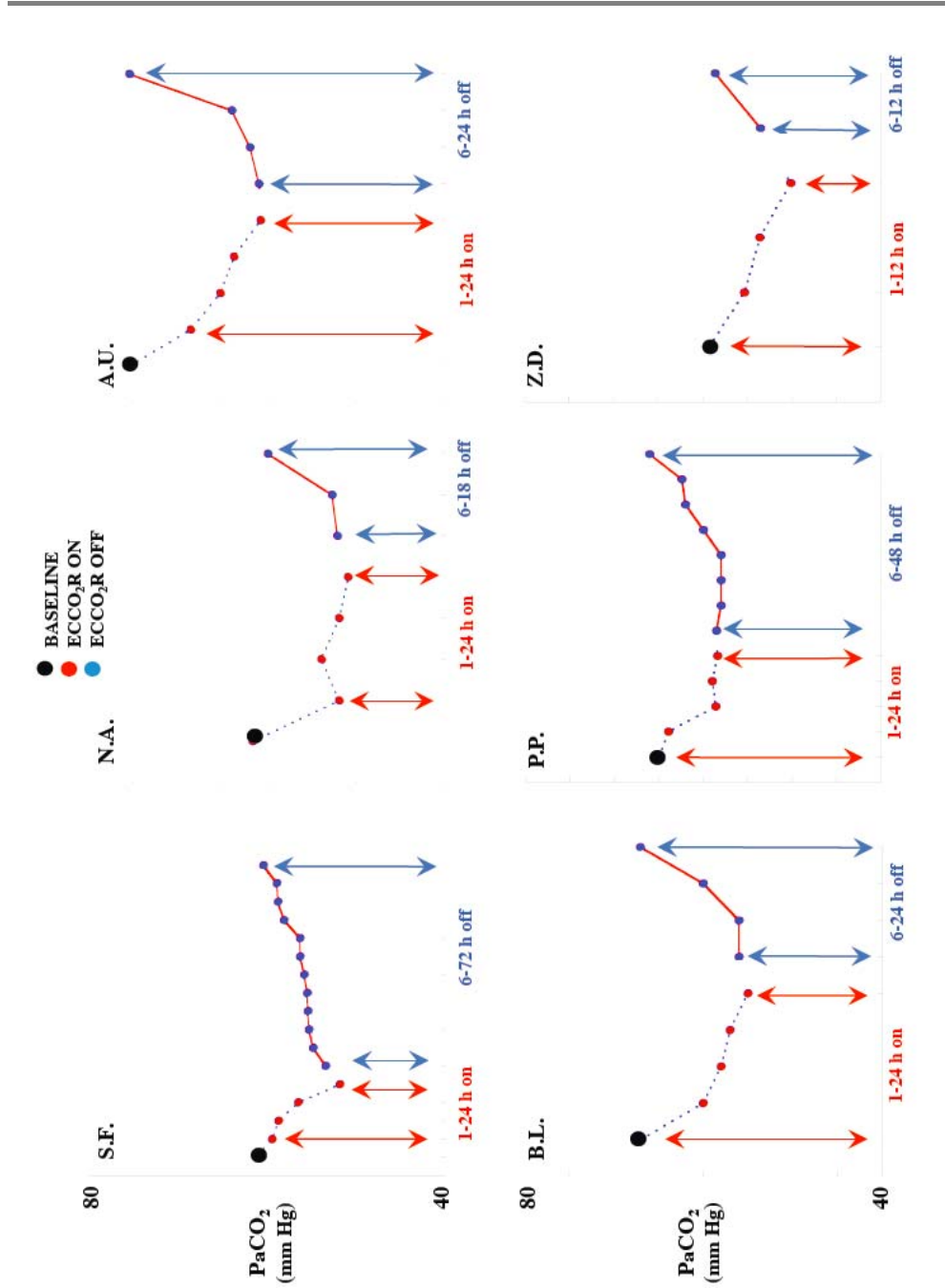
Purtroppo questa tendenza si è interrotta solo in un paziente in cui la PaCO₂ e RR hanno iniziato ad aumentare durante il trattamento; infatti abbiamo dovuto interrompere il trattamento dopo 12 ore a causa della presenza di un coagulo nel circuito. Questo è stato l'unico evento avverso minore che abbiamo sperimentato nel nostro studio. Infatti, tutti i pazienti hanno tollerato bene la procedura, senza effetti collaterali importanti (**Tabella 4.2**). La maggior parte dei pazienti sono tornati ai valori basali di PaCO₂ entro le prime 24 ore, un paziente dopo circa 48 h.

Tabella 4.1 Caratteristiche generali dei pazienti arruolati

Paziente	Sesso	Età	FEV1 (%)	mMRC	Charlson Comorbidity Index	LTOT l/min
S.F.	M	72	26	5	4	4
N.A.	F	59	40	3	2	2
A.U.	M	72	18	5	2	2
B.L.	F	59	20	5	3	3
P.P.	M	71	27	5	1	2
Z.D.	F	67	23	5	3	1

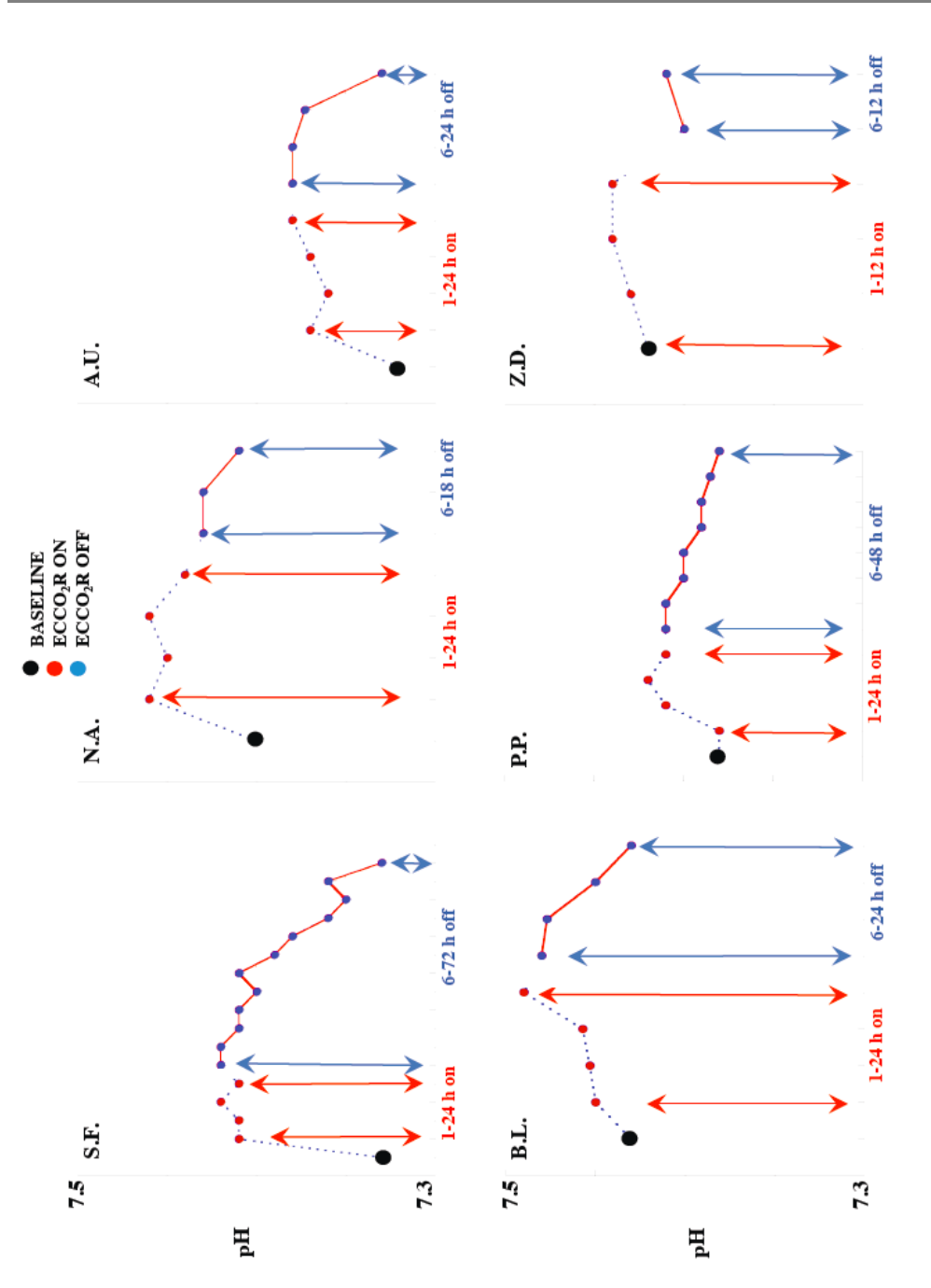
FEV1= volume espiratorio massimo nel I secondo; mMRC= questionario modificato del British Medical Research Council;LTOT=ossigenoterapia a lungo termine.

Figura 4.1 Andamento dei valori di PaCO₂ nei pazienti trattati con decapneizzazione



PaCO₂= pressione arteriosa parziale di anidride carbonica; ECCO₂R on = valori registrati durante rimozione extracorporea di anidride carbonica; ECCO₂R= valori registrati dopo sospensione di rimozione extracorporea di anidride carbonica

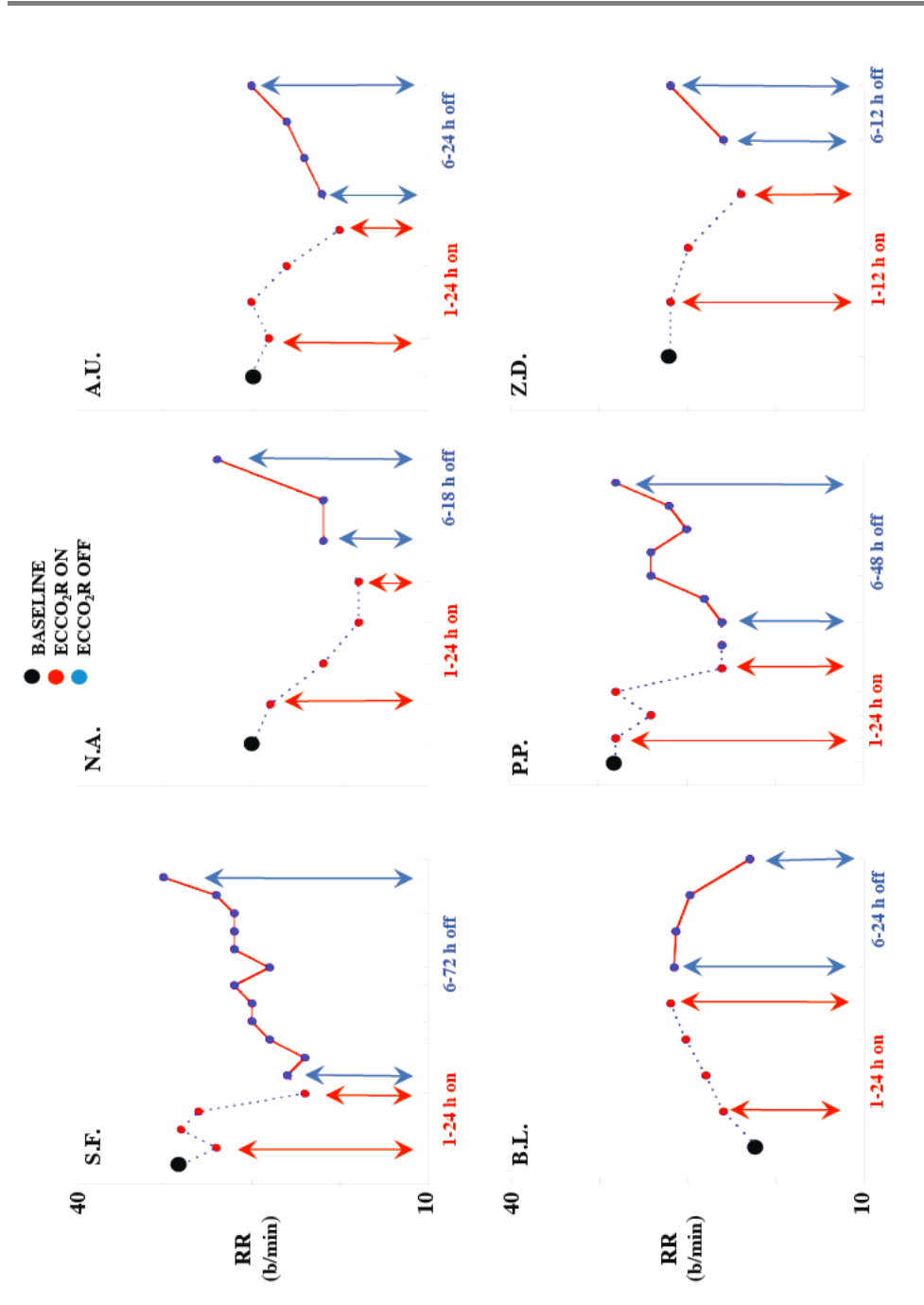
Figura 4.2 Andamento dei valori di pH nei pazienti trattati con decapneizzazione



ECCO2R on = valori registrati durante rimozione extracorporea di anidride carbonica;

ECCO2R= valori registrati dopo sospensione di rimozione extracorporea di anidride carbonica

Figura 4.3 Andamento dei valori di Frequenza respiratoria (RR) nei pazienti trattati con decapneizzazione



RR= frequenza respiratoria ;ECCO2R on = valori registrati durante rimozione extracorporea di anidride carbonica;

ECCO2R= valori registrati dopo sospensione di rimozione extracorporea di anidride carboni

Tabella 4.2 Caratteristiche operative del trattamento di rimozione extracorporea di CO₂

	Flusso (ml/min)	Complicanze meccaniche	Complicanze correlate al paziente	Eparina (IU/kg)	aPTT
S.F.	200	nessuna	nessuna	16	2.20
N.A.	260	nessuna	nessuna	16	1.52
A.U.	250	nessuna	nessuna	18	2.20
B.L.	260	nessuna	nessuna	15	1.24
P.P.	283	nessuna	nessuna	18	2.15
Z.D.	230	Clotting della membrana	nessuna	15	1.17

aPTT=tempo di tromboplastina parziale attivata

4.4 Discussione

Rispetto ai pazienti normocapnici, i pazienti BPCO stabilmente ipercapnici mostrano maggiori carichi muscolari inspiratori e una capacità di generare forza inferiore. Ciò pone questi soggetti ad un alto rischio di sviluppare insufficienza respiratoria acuta aumentandone il rischio di mortalità. Il meccanismo di ipoventilazione alveolare, come fattore unico per la sviluppo dell' ipercapnia cronica, non è l'unica spiegazione fisiologica. Infatti molti pazienti rimangono ipercapnici anche quando sottoposti a ventilazione meccanica nonostante si osservi un aumento del volume corrente e una riduzione della frequenza respiratoria. In questi pazienti "refrattari" abbiamo dimostrato che l'applicazione di ECCO₂R è in grado di agire come un "dialisi respiratoria", rimuovendo anche se in maniera transitoria il livello di CO₂, mantenendo un pattern respiratorio quasi inalterato. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati.

CONCLUSIONI E RICERCHE FUTURE

Negli ultimi anni grazie al miglioramento tecnologico e all'avvento di sistemi meno invasivi e complessi da utilizzare, l'interesse scientifico e sperimentale nei confronti della rimozione extracorporea di CO₂ è cresciuto in modo esponenziale.

A tal fine il contributo della nostra ricerca è stato rilevante. Una prima applicazione di questi sistemi ha riguardato la possibilità di ridurre il tasso di intubazione e le relative complicanze nei pazienti BPCO affetti da insufficienza respiratoria acuta ipercapnica e a rischio di fallire con il trattamento ventilatorio non invasivo convenzionale. Successivamente abbiamo dimostrato un ruolo della decapneizzazione anche nello svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva in soggetti ipercapnici intubati a seguito di un episodio di grave riacutizzazione.

Infine abbiamo mostrato che l'applicazione di ECCO₂R è fattibile anche nei pazienti BPCO ipercapnici stabili non responsivi alla NIV domiciliare. In tale setting la rimozione extracorporea è in grado di rimuovere anche se in maniera transitoria il livello di CO₂, mantenendo un pattern respiratorio quasi inalterato.

Nonostante i risultati promettenti ottenuti, alcuni problemi non sono ancora risolti. I principali sono i seguenti:

- 1) la mancanza di studi randomizzati e controllati (RCT) con dati clinici a breve ed a lungo termine.*
- 2) la necessità di competenze tecniche relative alla metodica.*

Questa tecnica richiede specifiche technical skills. Ad esempio è necessario saper posizionare e gestire un catetere venoso centrale e di mantenere un livello di anticoagulazione adeguata, bilanciando i rischi di emorragia e trombosi. Ad oggi, l'eparina rimane l'anticoagulante più comunemente usato in questi dispositivi. Ciò confina attualmente la metodica in ambiente intensivo monitorato. In futuro speriamo che il progresso tecnologico porti a sistemi più semplificati,

rendendo l'approccio ECCO2R fattibile al di fuori delle aree critiche.

3) l'elevato tasso di complicanze.

Rispetto all'ECMO è stato descritto un minor numero di complicanze con l'utilizzo dei nuovi sistemi veno-venosi di rimozione extracorporea di CO₂ a causa della loro minore livello di invasività. Tuttavia, la procedura non è priva di eventi avversi. L'incidenza di queste complicanze varia tra gli studi (circa un terzo dei pazienti). Pertanto un'accurata selezione del paziente e un'attenta valutazione dei rischi potenziali della metodica devono essere presi in considerazione prima di iniziare il trattamento di decapneizzazione.

4) la mancanza di una analisi costo-beneficio.

I dati sono carenti anche sulla valutazione costo-efficacia di questo trattamento. L'unico studio che ha valutato le implicazioni economiche dell'utilizzo di questa tecnologia complessa e costosa è stata un'analisi retrospettiva post-hoc [43] di uno studio caso-controllo multicentrico pubblicato in precedenza [44]. Questo studio ha confrontato i costi di un dispositivo ECCO2R artero-venoso utilizzato per evitare l'intubazione con i costi di una strategia convenzionale di ventilazione meccanica invasiva dopo fallimento della NIV in pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica acuta. L'analisi ha dimostrato una minore degenza in terapia intensiva (11.0 vs 35.0 giorni), una riduzione dei giorni di degenza ospedaliera (17,5 contro 51,5 giorni) e dei costi di trattamento per il gruppo trattato con la decapneizzazione (19.610 vs 46.552 €, p = 0,01) rispetto al gruppo storico di pazienti sottoposti ad intubazione [43]. Tale analisi ha comunque diverse importanti limitazioni tra cui il disegno di studio (caso –controllo), i diversi costi tra un dispositivo artero-venoso rispetto ai dispositivi veno-venosi più comunemente utilizzati nonché la considerazione che i piani di rimborso variano notevolmente all'interno dei paesi europei. Tenendo conto di tutti questi fattori, i risultati di questo studio non possono essere generalizzati.

5) le implicazioni etiche

I pazienti BPCO che sono ammessi in terapia intensiva per un episodio di riacutizzazione hanno in genere una prognosi a lungo termine scarsa. Ciò differisce ad esempio dalla prognosi dei pazienti

con ARDS che, una volta sopravvissuti all'evento acuto, possono sì sviluppare disturbi cognitivi, psicologici e fisici ma il loro processo di recupero seppur lento è spesso completo [45]. Al contrario, il tasso di mortalità nei pazienti con AECOPD che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva richiede è circa del 35%, in particolare in quelli con comorbidità maggiori [46]. Inoltre, come riportato da Linn e collaboratori [47], in questo gruppo, circa il 20% dei pazienti trascorrere gli ultimi 6 mesi in ospedale con scarsa qualità di vita. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio se l'implementazione della rimozione extracorporea di CO₂ con dispositivi costosi può essere eticamente sostenuta ne pazienti con AECOPD.

In conclusione, l'argomento è clinicamente rilevante e l'approccio innovativo. I nostri dati hanno contribuito a delucidare per la prima volta gli effetti fisiologici della rimozione extracorporea di CO₂, fornendo il razionale del suo utilizzo nei pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica.

I risultati ottenuti incoraggiano la realizzazione di studi clinici randomizzati, indispensabili per rispondere alle tante domande ed a risolvere alcuni problemi che sono tuttora irrisolti, confermando l'uso dei dispositivi ECCO₂R come trattamento aggiuntivo nei pazienti con BPCO.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutata nella realizzazione di questo progetto.

Un ringraziamento particolare innanzitutto al Professor Nava per la stima e la fiducia che ha sempre mostrato nei mie confronti, per il suo sostegno, per aver condiviso con me il suo sapere e le sue conoscenze, per il suo contagioso entusiasmo ed, infine, per l'attenzione che rivolge ai giovani.

Ringrazio inoltre i colleghi della Terapia Intensiva Respiratoria, gli specializzandi e tutti coloro con i quali ho avuto il piacere di lavorare in questi anni e senza il cui fondamentale aiuto non avrei potuto portare a termine questo progetto.

Un affettuoso ringraziamento va al Professor Hill e al suo team per la disponibilità e la professionalità con cui sono stata accolta e che hanno contribuito a rendere la mia esperienza a Boston unica.

Vorrei infine ringraziare le persone a me più care: la mia famiglia e Roberto per la cura e l'amore che ogni giorno ricevo da loro.

BIBLIOGRAFIA

1. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE. Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology*. 1977;46(2):138-41.
2. Pesenti A, Gattinoni L, Bombino M. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal. In: *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*, 3rd edition. Martin J Tobin Editor. New York: McGraw Hill.2013.
3. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Critical Care* 2012, 16:232.
4. Reul HM, Akdis M: Blood pumps for circulatory support. *Perfusion* 2000, 15:295-311.
5. Wang D, Zhou X, Liu X, Sidor B, Lynch J, Zwischenberger JB: Wang-Zwische double lumen cannula-toward a percutaneous and ambulatory paracorporeal artificial lung. *ASAIO J* 2008, 54:606-611.
6. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334–1337
7. ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
8. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126–36.
9. Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, Messa C, Pesenti A. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1193–9.
10. Grasso S, Strippoli T, De Michele M, Bruno F, Moschetta M, Angelelli G, Munno I, Ruggiero V, Anaclerio R, Cafarelli A, et al. ARDSnet ventilator protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):761–7. 1.
11. Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care* 2014; 18:222.
12. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke KD, Lubnow M, Slutsky AS: Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus

- 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013, 39:847–856.
13. Fanelli V et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2016;20(1):36.
 14. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573–1582.
 15. Gattinoni L. Ultra-protective ventilation and hypoxemia. *Critical Care* 2016; 20:130
 16. SUPERNOVA. SUPERNOVA: a strategy of ultraprotective lung ventilation with extracorporeal co2 removal for new-onset moderate to severe ARDS. <http://www.esicm.org/research/trials-group/supernova>.
 17. Lonzano R, Navighi M, Foreman L et al. Global and regional mortality from 235 causes of death age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-128.
 18. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2010. *Plos Med* 2006; 3 (11).e442.
 19. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponibile su: <http://www.goldcopd.org/>
 20. Pisani L, Corcione N, Nava S. Management of acute hypercapnic respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Feb;22(1):45-52
 21. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations.3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006;61:354-61. Review.
 22. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1982-93.
 23. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, Mannino D, Sciruba FC, Holguín F. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*.2012;185:152-9.

24. Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Intensive Care Med* 2015; 41:1752–1762.
25. Braune S, Sieweke A, Brettner F, Staudinger T, Joannidis M, Verbrugge S, Frings D, Nierhaus A, Wegscheider K, Kluge S. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med.* 2016;42:1437-44
26. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C. Extracorporeal carbon dioxide removal in hypercapnic patients at risk of non –invasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Critical Care Medicine* 2014.
27. Antro C, Merico F, Urbino R, et al: Non-invasive ventilation as a firstline treatment for acute respiratory failure: “Real life” experience in the emergency department. *Emerg Med J* 2005; 22:772–777.
28. Valentini I, Pacilli AM, Carbonara P, et al: Influence of the admission pattern on the outcome of patients admitted to a respiratory intensive care unit: Does a step-down admission differ from a step-up one? *Respir Care* 2013; 58:2053–2060.
29. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al; Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group: A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2005; 25:348–355
30. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al: Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003; 138:861–870.
31. Sekhon JS, Grieve RD: A matching method for improving covariate balance in cost-effectiveness analyses. *Health Econ* 2012; 21:695–714.
32. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306:1659–1668
33. Terragni P, Maiolo G, Ranieri VM: Role and potentials of low-flow CO₂ removal system in mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:93–98.
34. Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887–1892.

35. Pisani L, Fasano L, Corcione N, Comellini V, Guerrieri A, Ranieri MV, Nava S. Effects of extracorporeal CO₂ removal on inspiratory effort and respiratory pattern in patients that fail weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 ;192(11):1392-4.
36. Appendini L, Purro A, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Spada E, Donner CF, Rossi A. Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator-dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1301–1309.
37. Mead J, Whittenberger JL. Physical properties of human lungs measured during spontaneous respiration. *J Appl Physiol* 1953;5:779–796.
38. Sassoon CS, Light RW, Lodia R, Sieck GC, Mahutte CK. Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:469–475.
39. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:513–521.
40. Tobin MJ, Laghi F, Brochard L. Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure. *J Appl Physiol* (1985) 2009;107:962–970.
41. Laghi F, Topeli A, Tobin MJ. Does resistive loading decrease diaphragmatic contractility before task failure? *J Appl Physiol* (1985) 1998;85:1103–1112.
42. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, Tobin MJ. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 120–127.
43. Braune S, Burchardi H, Engel M, Nierhaus A, Ebel H, Metschke M, Rosseau S, Kluge S. The use of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients failing non-invasive ventilation – a cost analysis. *BMC Anesthesiol*. 2015 4;15:160.
44. Kluge S, Braune SA, Engel M et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2012; 38:1632–1639
45. Nava S, Ranieri VM. Extracorporeal lung support for COPD reaches a crossroad. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):350-2.
46. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–67.
47. Lynn J, Ely EW, Zhong Z, et al. Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* 2000;48: S91–100