

TRAPIANTO POLMONARE IN FC

LA PRESA IN CARICO FISIOTERAPICA DEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA CANDIDATO A TRAPIANTO BIPOLMONARE

**Gruppo di Lavoro
della
Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica
Gruppo Professionale Fisioterapisti**

[Ottobre 2019]

GRUPPO DI LAVORO

Gruppo di Lavoro SIFC	
Membri	Funzione
Balestri Elena	Fisioterapista presso U.O. Medicina Riabilitativa, Ospedale Bufalini Cesena, Regione Emilia Romagna
Bellofiore Angela	Fisioterapista presso Broncopneumologia (Centro Trapianti e Centro Regionale Fibrosi Cistica adulti), Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico Milano, Regione Lombardia
Brivio Anna	Fisioterapista presso Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica Milano, Regione Lombardia
Buonpensiero Paolo	Fisioterapista presso Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica Napoli, Regione Campania
Ceruti Clara	Fisioterapista presso Broncopneumologia (Centro Trapianti e Centro Regionale Fibrosi Cistica adulti), Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico Milano, Regione Lombardia
Giacomodonato Beniamino	Fisioterapista presso Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma, Regione Lazio
Giostra Paola	Fisioterapista presso Centro Regionale di Supporto Fibrosi Cistica Livorno, Regione Toscana
Leone Paola	Fisioterapista presso Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma, Regione Lazio
Piermarini Irene	Fisioterapista presso Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma, Regione Lazio
Privitera Emilia	Fisioterapista Referente Fisioterapia Cardio-Respiratoria - Area Adulti, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Regione Lombardia
Saraceni Monica	Fisioterapista presso Centro Regionale di Supporto Fibrosi Cistica Brescia, Regione Lombardia
Coordinatore stesura	Funzione
Mamprin Giulia	Fisioterapista presso Centro Regionale di Supporto Fibrosi Cistica Treviso, Regione Veneto
Revisori	Funzione
Borchi Beatrice	Medico Infettivologo presso Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Firenze, Regione Toscana
Bresci Silvia	Medico Infettivologo presso Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Firenze, Regione Toscana
Ferrari Beatrice	Fisioterapista presso Unità Professionale di Riabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze
Gambazza Simone	Fisioterapista presso Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica Milano, Regione Lombardia
Guarise Riccardo	Fisioterapista presso Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica Verona, Regione Veneto
Pizzamiglio Giovanna	Medico Internista, Responsabile Fibrosi Cistica dell'Adulto presso Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Regione Lombardia

Data prevista per la prossima revisione: [2021].

ABBREVIAZIONI

1-RM	One Repetition Maximum Massimo peso sollevato ad una ripetizione
6MWD	Six minute walk distance Distanza test del cammino dei 6 minuti
6MWT	Six minute walking test Test del cammino dei 6 minuti
AAD	Adaptive Aerosol Delivery Dispositivi aerosolici a sistema adattivo
ACBT	Active Cycled Breathing Techniques Ciclo attivo delle tecniche respiratorie
ACTs	Airway Clearance Techniques Tecniche di clearance delle vie aeree
BC	Breathing Control Respiro controllato
BiPAP	Bilevel (o Biphasic) positive airway pressure Pressione positiva bifasica delle vie aeree
BMI	Body Mass Index Indice di massa corporea
BPCO	Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
CFRD	Cystic Fibrosis Related Diabetes Diabete correlato a fibrosi cistica
CPAP	Continuous positive airway pressure Pressione positiva continua delle vie aeree
CPET	Cardiopulmonary exercise testing Test da sforzo cardiopolmonare
CRS	Chronic Rhinosinusitis Rinosinusiti croniche
DA	Drenaggio Autogeno
DASI	Duke Activity Status Index Indice Duke sullo stato di attività
DLCO	Diffusion Lung CO Diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio
DPI	Dry Powder Inhaler Inalatore a polvere secca
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation Ossigenazione Extracorporea a Membrana
EGA	Emogasanalisi arteriosa
FC	Fibrosi Cistica
FET	Forced Expiratory Technique Tecnica dell'espiazione forzata
FEV ₁	Forced expiratory volume in the 1 st second Volume espiratorio forzato al 1° secondo
FIM	Functional Independence Measure Misura di indipendenza funzionale

FiO ₂	Frazione inspirata di ossigeno
FRC	Functional Residual Capacity Capacità funzionale residua
FVC	Forced vital capacity Capacità vitale forzata
HFCWO	High Frequency Chest Wall Oscillation Oscillazione ad alta frequenza della parete toracica
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire Questionario Internazionale attività fisica
HFNC	High Flow Nasal Cannula Cannula nasale ad alto flusso
IPV	Intrapulmonary Percussive Ventilation Ventilazione percussiva intrapolmonare
IR	Insufficienza respiratoria
ISWT	Incremental Shuttle Walking Test Shuttle Walking Test incrementale
LAS	Lung Allocation Score Punteggio di allocazione polmonare
LCI	Lung Clearance Index Indice di disomogeneità della ventilazione
LTOT	Long Term Oxygen Therapy Ossigenoterapia a lungo termine
MEP	Maximal Espiratory Pressure Massima pressione espiratoria
MIP	Maximal Inspiratory Pressure Massima pressione inspiratoria
MNT	Micobatteri non tubercolari
MRGE	Malattia da reflusso gastroesofageo
NIV	Non invasive ventilation Ventilazione non invasiva
O ₂	Ossigeno
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OPEP	Oscillating Positive Expiratory Pressure Pressione positiva espiratoria oscillante
ORL	Otorinolaringoiatria
PaO ₂	Pressione parziale arteriosa di ossigeno
PaCO ₂	Pressione parziale arteriosa di anidride carbonica
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAPm	Pressione arteriosa polmonare media
PAPs	Pressione sistolica in arteria polmonare
PASE	Physical Activity Scale for the Elderly Scala dell'attività fisica per l'anziano
PEEPi	Intrinsic Positive End Espiratory Pressure Pressione positiva di fine espirazione intrinseca
PEP	Positive Espiratory Pressure Pressione espiratoria positiva
PFR	Prove di funzionalità respiratoria

pMDI	Pressurized metered-dose inhaler Inalatore pressurizzato pre-dosato
PNX	Pneumothorax Pneumotorace
SpO ₂	Saturazione periferica di ossigeno
TEE	Thoracic Expansion Exercises Esercizi di espansione toracica
VM	Venturi mask Maschera Venturi
VO ₂ picco	Massimo consumo di ossigeno al picco
UULEX	Unsupported Upper Limb Exercise Esercizio sugli arti superiori non supportato
UTI	Unità di Terapia Intensiva

INDICE

Introduzione e obiettivi del lavoro	pag. 7
1. Il paziente candidato a trapianto bipolmonare	pag. 8
1.1 Introduzione	pag. 8
1.2 Gli aspetti riabilitativi caratteristici di questa fase di malattia	pag. 11
1.3 La valutazione fisioterapica del paziente in lista d'attesa	pag. 11
2. Trattamento inalatorio e clearance delle alte vie respiratorie	pag. 15
2.1 Introduzione	pag. 15
2.2 Indicazioni	pag. 15
2.3 Indicazioni per la clearance delle alte vie respiratorie	pag. 16
3. Trattamento inalatorio per le basse vie respiratorie	pag. 17
3.1 Introduzione	pag. 17
3.2 Raccomandazioni	pag. 17
4. La disostruzione bronchiale	pag. 19
4.1 Indicazioni generali sulla disostruzione bronchiale in questa fase	pag. 19
4.2 Supporti per assistere la disostruzione bronchiale	pag. 20
4.2.1 Sistemi PEP	pag. 20
4.2.2 ACBT	pag. 20
4.2.3 DA	pag. 21
4.2.4 CPAP a scopo disostruente	pag. 21
4.2.5 HFCWO	pag. 22
4.2.6 IPV	pag. 22
5. Le diverse indicazioni della ventilazione non invasiva	pag. 24
5.1 Introduzione	pag. 24
5.2 NIV e sonno	pag. 24
5.3 NIV e disostruzione bronchiale	pag. 25
5.4 NIV ed esercizio fisico	pag. 25
6. Esercizio fisico e indicazioni sul riallenamento allo sforzo	pag. 26
6.1 Introduzione	pag. 26
6.2 Raccomandazioni sull'esercizio fisico	pag. 26
7. Gestione dei pazienti in ossigenoterapia	pag. 28
7.1 Introduzione	pag. 28
7.2 Ossigenoterapia in IR acuta e cronica	pag. 28
7.3 Ossigenoterapia a lungo termine	pag. 29
7.4 Equipaggiamento per ossigenoterapia domiciliare	pag. 30
7.5 Utilizzo di ossigeno umidificato	pag. 31
8. Indicazioni in ambiti specifici	pag. 32
8.1 Le peculiarità del paziente pediatrico nella fase pre-trapianto	pag. 32
8.2 Fisioterapia nel paziente in ECMO	pag. 33
9. Bibliografia	pag. 35

Introduzione e obiettivi del lavoro

A cura di Angela Bellofiore e Emilia Privitera

L'aspettativa di vita delle persone affette da FC è in aumento grazie al progresso delle cure. La patologia polmonare rimane la prima causa di morbilità e mortalità.

Il trapianto bipolmonare è oggi una valida opzione di sopravvivenza per un paziente affetto da FC con malattia respiratoria in fase avanzata, ma nel mondo ci sono ancora persone che muoiono di IR senza che siano state segnalate ad un centro trapianti.

Un problema che limita ancora il numero di trapianti di polmoni in Italia è la disponibilità di organi da trapiantare.

Il tempo medio trascorso dai pazienti in lista d'attesa è ancora ad oggi molto lungo.

Per questi ed altri motivi l'iter di inserimento in lista d'attesa per trapianto è un processo complesso, composto da varie fasi che vanno dalla scelta del soggetto di ricorrere al trapianto polmonare, alla valutazione di idoneità, alla iscrizione in lista, al mantenimento dello stesso in condizioni cliniche il più possibile ottimali per un tempo non prevedibile fino all'intervento chirurgico.

Queste fasi contribuiscono alla realizzazione dell'obiettivo finale, quello di essere trapiantato, intervento che vede coinvolte varie figure professionali, tra le quali il fisioterapista. Le diverse professionalità coinvolte devono armonizzarsi e condividere un progetto terapeutico-riabilitativo in modo che le scelte effettuate possano rispettare criteri di sicurezza e qualità.

Diventa difficile districarsi tra quanto è riportato in letteratura (poiché in realtà molto poco riguarda selettivamente il paziente affetto da FC) e quanto fa ormai parte dell'esperienza dei centri trapianto.

Solo recentemente, la Cystic Fibrosis Foundation (CF Foundation) ha pubblicato le linee guida per il referral al centro trapianti, andando a definire dei punti, più orientati sulla FC, che prima rischiavano di divenire arbitrari¹.

Il nostro documento si propone di fornire le conoscenze di base e le migliori evidenze scientifiche disponibili sui possibili interventi del fisioterapista per il soggetto affetto da FC nel periodo che precede il trapianto bipolmonare con l'auspicio di poter uniformare i comportamenti e utilizzare nel migliore dei modi le risorse disponibili adattandole alle esigenze di ogni paziente.

1. Il paziente candidato a trapianto bipoimonare

A cura di Angela Bellofiore e Emilia Privitera

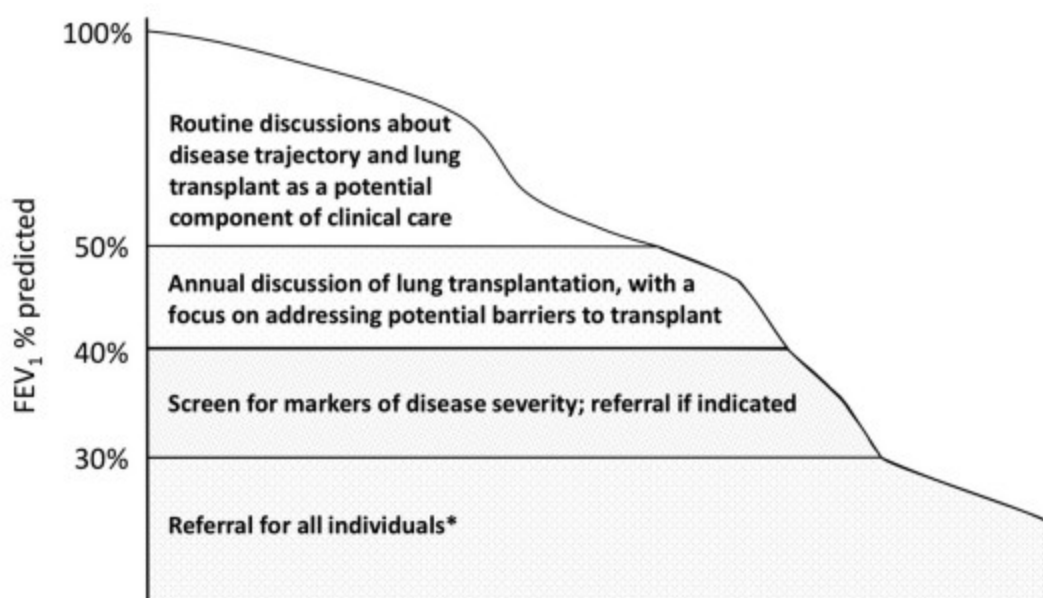
1.1 Introduzione

Con il termine referral si intende l'atto di inviare una relazione clinica e una richiesta di candidatura all'iscrizione in lista d'attesa per trapianto bipoimonare al centro trapianti.

Il referral al trapianto bipoimonare diventa necessario quando il trapianto permetta con buone probabilità di aumentare l'aspettativa di vita e di migliorare la qualità di vita del soggetto, se comparata al trattamento medico conservativo^{2,3}.

Il referral al trapianto dovrebbe essere avviato nei soggetti con patologia grave, ma non terminale; un referral anticipato dà al soggetto l'opportunità di comprendere meglio rischi e benefici del trapianto ed effettuare una scelta consapevole, di lavorare sui propri dubbi e barriere. Di fatto, il referral non comporta in automatico la valutazione completa per l'inserimento in lista, ma permette un primo contatto con gli esperti del centro, un colloquio sul percorso pre e post-trapianto ed eventualmente, una sorta di graduale transizione che, così come la transizione tra centro pediatrico e adulto, viene facilitata dall'educazione, la comunicazione e il supporto al paziente e ai propri caregiver.

Un referral tardivo può, invece, portare alla morte in lista d'attesa e probabilità maggiori di morbilità e/o mortalità nell'immediato periodo post-operatorio derivanti da grave patologia pre-operatoria^{4,5,6}.



*In the presence of contraindications, recommend discussion with at least two transplant centers prior to determining that an individual is not a transplant candidate

Fig. 1. Lung function thresholds for discussion of lung transplantation and timing of lung transplant referral.

Il paziente affetto da FC che viene segnalato per la valutazione per l'inserimento in lista d'attesa per trapianto bipoimonare ha quindi le caratteristiche della fase avanzata di malattia⁷.

Spesso nei centri FC non c'è sufficiente consenso sul timing e sugli indicatori per i quali riferire il paziente ad un centro trapianti questo sia a livello nazionale che a livello internazionale⁸.

Recentemente i nove centri trapianti italiani si sono sottoposti a un processo di revisione trovando accordo sul documento di consenso dell'International Society for Heart and Lung Transplantation del 2014 per la selezione dei candidati a trapianto bipolmonare e aggiungendo tra le controindicazioni assolute al trapianto l'impossibilità ad una riabilitazione adeguata⁹.

Il referral al centro trapianti avviene quando siano presenti le seguenti caratteristiche¹:

- declino del FEV₁ sotto il 30% predetto e/o rapido declino del FEV₁ nonostante terapia ottimale, soprattutto nelle pazienti di sesso femminile;
- infezione o malattia da batteri multi-resistenti e/o MNT e/o con CFRD;
- 6MWD < 400 m;
- sviluppo di ipertensione polmonare in assenza di episodi acuti di IR acuta (PAPs > 35 mmHg all'ecocordio o PAPm > 25 mmHg al cateterismo);
- deterioramento clinico (con sempre più frequenti riacutizzazioni broncopolmonari) associato ad almeno uno dei seguenti:
 - episodio di IR acuta con necessità di NIV;
 - peggioramento dei profili di resistenza agli antibiotici e scarso recupero clinico dopo riacutizzazione;
 - peggioramento dello stato nutrizionale nonostante adeguato supporto;
 - PNx;
 - emottisi con necessità di procedura di embolizzazione.

Le recenti linee guida della CF Foundation¹ mettono in evidenza l'importanza di anticipare i tempi di referral per permettere un processo graduale di accettazione del percorso trapianto e una conoscenza reciproca tra team trapiantologico, pazienti e caregiver. In particolare, raccomandano di:

- discutere precocemente sull'andamento della malattia e le opzioni terapeutiche, incluso il trapianto di polmoni (Racc. 1) nei soggetti con FEV₁ < 50% predetto (Racc. 2);
- utilizzare fonti sul trapianto aggiornate e specifiche per FC per migliorare la conoscenza sul percorso trapianto e i preconcetti a riguardo (Racc. 3);
- creare rapporti di collaborazione con i centri trapianto per il percorso di transizione, conoscerne le procedure interne e le barriere socio-economiche (ad esempio, per l'Italia, l'eventuale necessità di trasferimento nei pressi del centro anche prima del trapianto), mantenere un aggiornamento sulla situazione clinica per i pazienti in lista o in procinto di inserimento (Racc. 4);
- valutare eventuali barriere modificabili precocemente, come ad esempio lo stato nutrizionale, il diabete, l'inattività o il decondizionamento, l'aderenza ai trattamenti, problematiche psicologiche, uso di sostanze o fattori psico-sociali (Racc. 6) per poi intraprendere interventi volti al supporto psicologico specifici sulle problematiche legate al trapianto nei soggetti con FC (Racc. 7).

Inoltre il referral è raccomandato in¹:

- soggetti di età > 18 anni quando il FEV₁ è < 50% predetto con rapido declino (declino > 20% in 12 mesi) o quando il FEV₁ è < 40% predetto con altri fattori prognostici di riduzione della sopravvivenza (Racc. 8);
- soggetti di età < 18 anni quando il FEV₁ è < 50% predetto con rapido declino (declino > 20% in 12 mesi) o quando il FEV₁ è < 50% predetto con altri criteri di riduzione della sopravvivenza (Racc. 9);
- soggetti con fattori prognostici di riduzione della sopravvivenza, indipendentemente dal FEV₁, come

6MWD < 400 m o ipossiemia (a riposo o da sforzo) o ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg all'EGA arteriosa) o ipertensione polmonare (Racc. 12);

- adulti con BMI < 18 kg/m² con intervento nutrizionale e FEV₁ < 40% predetto (Racc. 13);
- soggetti con FEV₁ < 40% predetto e più di 2 riacutizzazioni/anno che hanno necessitato di terapia antibiotica endovenosa o di trattamento con NIV, indipendentemente dal valore di FEV₁ (Racc. 14);
- soggetti con FEV₁ < 40% predetto e emottisi massiva (> 240 ml) che ha causato un ricovero in UTI e un intervento di embolizzazione (Racc. 15);
- soggetti con FEV₁ < 40% predetto e PNX (Racc. 16);
- soggetti di sesso femminile, anche in assenza di altri criteri, soprattutto se giovani (Racc. 17);
- soggetti di bassa statura, anche in assenza di altri criteri (< 162 cm) (Racc. 18).

Sono raccomandate le seguenti rivalutazioni¹:

- per i soggetti con FEV₁ < 40% predetto viene raccomandato di rivalutare annualmente il 6MWT, il fabbisogno di O₂ e l'EGA (Racc. 10);
- per i soggetti con FEV₁ < 40% predetto un ecocardiogramma per valutare l'ipertensione polmonare (Racc. 11).

In alcune particolari condizioni è raccomandato di:

- consultare i centri trapianto per i soggetti con infezioni che potrebbero mettere a rischio il trapianto (come *Burkholderia cepacea*, MNT o *scedosporium*) (Racc. 19);
- consultare almeno due centri trapianto prima di escludere un soggetto con controindicazioni al trapianto (Racc. 20).

In ultimo, per i pazienti in lista, è raccomandato il confronto tra centro FC e centro trapianti almeno ogni sei mesi o se variazioni cliniche maggiori (Racc. 21).

Il timing consigliato per l'inserimento in lista prevede, invece, le seguenti caratteristiche:

- IR cronica solo ipossiémica ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) e/o con ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg);
- NIV a lungo termine;
- ipertensione polmonare;
- ospedalizzazioni frequenti;
- rapido declino della funzionalità polmonare;
- classe funzionale IV secondo la classificazione dell'OMS¹⁰.

La valutazione funzionale del fisioterapista del paziente candidato all'iscrizione in lista d'attesa per trapianto bipolmonare:

- deve tener conto delle caratteristiche del paziente candidato e deve essere uno strumento che guidi le scelte rispetto ai possibili interventi in considerazione di una ipotetica prognosi e di obiettivi realisticamente percorribili;
- prevedere una serie di esami volti alla definizione del punteggio di LAS e propedeutici all'impostazione di un programma riabilitativo in questa fase della malattia;
- deve integrare l'inquadramento del paziente per ottimizzare il programma di fisioterapia e definire un vero e proprio percorso riabilitativo che porterà il paziente all'intervento.

L'algoritmo che sottende il LAS è stato sviluppato in base ad analisi statistiche riguardo i fattori di rischio di mortalità nel periodo di attesa e nel periodo post-trapianto¹¹.

Gli aspetti del LAS che riguardano la valutazione fisioterapica comprendono:

- la necessità di NIV (BiPAP o CPAP);
- il fabbisogno di O₂ (a riposo, sotto sforzo e notturno);
- la funzionalità polmonare (FVC % predetto);
- la tolleranza allo sforzo (6MWD predetti).

Queste informazioni vanno a integrare i dati clinici del paziente e vanno aggiornati almeno ogni sei mesi per individuare eventuali modifiche della situazione del paziente e quindi un aggiornamento del punteggio¹².

1.2 Gli aspetti riabilitativi caratteristici di questa fase di malattia

I meccanismi che possono ridurre la capacità di esercizio prima e dopo trapianto polmonare sono multifattoriali, legati a limitazioni della funzione ventilatoria e alterazione degli scambi gassosi, limitazioni cardiovascolari e disfunzione della muscolatura periferica¹³.

Il fisioterapista deve impostare obiettivi a breve e lungo termine allo scopo di intensificare la fisioterapia in questa fase e mantenere una condizione clinica ottimale prima dell'intervento¹⁴.

La fisioterapia prima del trapianto bipolmonare include la gestione delle problematiche respiratorie, quindi le strategie di disostruzione bronchiale, l'ottimizzazione della terapia aerosolica, l'adattamento o l'ottimizzazione della NIV, la gestione dell'ossigenoterapia, il riallenamento allo sforzo e l'intervento educativo. Il programma dovrebbe prevedere sia riallenamento alla resistenza che alla forza, includendo esercizi per equilibrio e coordinazione.

La riabilitazione pre-operatoria ha l'obiettivo di raggiungere la condizione fisica ottimale soprattutto per la forza, l'endurance, l'autonomia nelle attività della vita quotidiana e lo stato nutrizionale per creare un buon punto di partenza per il trapianto in modo da migliorare gli outcome post-operatori¹⁵.

Il paziente con FC inserito in lista per trapianto bipolmonare potrebbe raggiungere la fase terminale di malattia con necessità di supporto ventilatorio h24, scarsa tolleranza allo sforzo con importante sofferenza psico-fisica: un fisioterapista esperto dovrà seguire il paziente nel percorso pre-trapianto, sia nella condizione di stabilità, seppur in fase di malattia avanzata, sia in condizioni critiche che richiedano la degenza in UTI (si veda, ad esempio, capitolo su paziente in ECMO).

1.3 La valutazione fisioterapica del paziente in lista d'attesa

Una rivalutazione completa di tutti gli aspetti della fisioterapia respiratoria dovrebbe essere sempre effettuata nel paziente candidato a trapianto bipolmonare.

Il fisioterapista potrebbe trovarsi di fronte a pazienti molto eterogenei tra loro: ad esempio, potremmo avere un paziente in IR globale e declino della funzionalità polmonare oppure un paziente con frequenti riacutizzazioni polmonari, colonizzato da germi multiresistenti.

Le caratteristiche specifiche dei pazienti vanno perciò indagate allo scopo di impostare un programma fisioterapico personalizzato.

La valutazione parte dalla raccolta anamnestica, dall'esame soggettivo e oggettivo e dalla valutazione strumentale per arrivare a un'analisi dei problemi del paziente con relativa impostazione degli interventi più adeguati.

Gli aspetti da indagare sono tanti e vari ed hanno l'obiettivo ultimo di ottimizzare lo stato di salute globale attraverso l'intervento del fisioterapista. Di seguito una tabella riassuntiva, seppur non esaustiva, degli aspetti principali della valutazione da tener presente.

Anamnesi	Indagare eventi o interventi chirurgici pregressi che possano influire il programma fisioterapico	<ul style="list-style-type: none"> • Interventi ORL • PNX • Emottisi/emoftoe • Nr. riacutizzazioni/anno • Nr. ospedalizzazioni/anno
Comorbilità	Evidenziare patologie concomitanti rilevanti	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi • Problematiche osteo-articolari • Problematiche ORL • MRGE
Valutazione soggettiva	Indagare le problematiche e i sintomi principali per il paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi respiratori <ul style="list-style-type: none"> ○ Tosse ○ Espettorato ○ Dispnea ○ Qualità del sonno • Descrizione della giornata e del programma in corso • Attuazione di procedure (ad es: pulizia e disinfezione dei presidi)
Valutazione oggettiva	Condurre una valutazione oggettiva del paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Esame del torace • Esame della meccanica ventilatoria • Parametri vitali • Oggettivazione dei sintomi con scale validate • Verifica del programma e delle procedure • Verifica del funzionamento dei presidi • Qualità della vita
Esami strumentali	Raccogliere e interpretare gli esami di interesse fisioterapico	<ul style="list-style-type: none"> • PFR (spirometria globale con tecnica pletismografica e DLCO) • Titolazioni del fabbisogno di O₂ • Test di tolleranza allo sforzo • Test della forza muscolare • Saturimetria notturna • Analisi dei dati di ventilazione (NIV)

La valutazione pre-operatoria prevede una vasta serie di esami diagnostici, tra i quali le PFR e i test di tolleranza allo sforzo standardizzati, che in alcuni centri vedono coinvolti i fisioterapisti.

Nella seguente tabella sono riportati i test di valutazione riguardanti la tolleranza allo sforzo¹⁶.

Misura	Test	Utilità
Capacità di esercizio	Test di laboratorio: test da sforzo cardiopolmonare su treadmill o cicloergometro Test da campo: 6MWT, ISWT Capacità di resistenza arti superiori: UULEX	Valutare la causa della limitazione dell'esercizio, la capacità funzionale, la necessità di O ₂ , l'efficacia dell'esercizio prescritto, la forza e la resistenza muscolare, l'efficacia di programmi di riabilitazione pre e post trapianto polmonare
Funzione muscolare (forza, resistenza)	Muscoli periferici: test manuale dei muscoli o dinamometria manuale, Handgrip force, 1-RM Muscoli respiratori: MIP / MEP	Valutare la forza muscolare e / o la resistenza muscolare e misurare l'efficacia dell'esercizio prescritto (1-RM per i muscoli periferici, MIP per muscoli respiratori)
Prestazioni fisiche e mobilità	Gait speed (oltre 4 m) Sit-to-stand Test Short Physical Performance Battery Timed Up and Go Test dell'equilibrio (ad es. Berg Balance Scale) FIM Test specifici per pazienti degenti in UTI	Valutare la mobilità, l'equilibrio e la funzione fisica, misura dell'efficacia dell'allenamento impostato
Attività fisica	Questionari di attività fisica (PASE; IPAQ; DASI) Podometri o accelerometri	Valutazione dell'attività fisica Misura di efficacia dell'attività fisica

I test per la tolleranza all'esercizio vengono effettuati di routine nella valutazione pre-trapianto bipolmonare.

Diversi sono i test che possono essere utilizzati per la valutazione della tolleranza allo sforzo e possono essere scelti anche in base allo scopo del test e alle caratteristiche del paziente.

Attualmente il test più diffuso è il 6MWT, ma altri test più completi compreso il CPET possono fornire informazioni aggiuntive anche sulla prognosi del paziente^{17,18}.

Il gold standard per la valutazione della tolleranza allo sforzo è il test a carico incrementale con la misura del VO₂ picco al cicloergometro o al treadmill.

Protocolli incrementali a step di un minuto sono comunque efficaci nel valutare la capacità all'esercizio in minore tempo (8-12 minuti)¹⁹.

Il VO₂picco determinato con il protocollo di Godfrey al cicloergometro è significativamente correlato alla funzionalità polmonare, alla massa e forza muscolare e all'attività fisica^{20,21,22} ed è sensibile ai cambiamenti a seguito di programmi di diversa durata^{23,24}. Inoltre, la capacità di compiere uno sforzo misurata con il test di Godfrey ha un valore prognostico pari al FEV₁ nei soggetti con FC²⁵.

Il VO₂picco determinato con il protocollo di Bruce su treadmill è correlato alle variazioni di FEV₁ e massa magra nei giovani con FC²⁶.

Dopo una riacutizzazione bronchiale, le variazioni di VO₂picco sono associate a miglioramenti di LCI e del Cystic Fibrosis Clinical Score²⁷.

Il CPET con protocollo di Godfrey al cicloergometro viene consigliato per misurare il VO_2 picco, identificare possibili cause di limitazione all'esercizio e valutare reazioni avverse all'esercizio. Se il suo utilizzo non è possibile, può essere considerato il protocollo di Bruce su treadmill.

I test da campo possono essere utilizzati per la valutazione funzionale della tolleranza all'esercizio o per valutazioni provvisorie, ma non possono sostituire il CPET.

Sia il protocollo Godfrey su cicloergometro che il Bruce su treadmill dovrebbero essere utilizzati per la prescrizione dell'esercizio fisico¹⁹.

2. Trattamento inalatorio e clearance delle alte vie respiratorie

A cura di Anna Brivio e Paola Giostra

2.1 Introduzione

E' noto come la colonizzazione del polmone trapiantato, con patogeni come PA, possa danneggiare l'organo trapiantato²⁸. Nei pazienti FC i genotipi di PA isolati nei seni paranasali e nei polmoni sia in fase precoce di malattia che dopo trapianto polmonare sono risultati simili²⁹.

L'anatomia delle vie aeree suggerisce che i seni paranasali e le vie aeree superiori possono agire come serbatoio di agenti patogeni e che i processi patologici delle vie aeree superiori influenzino quelli delle vie aeree inferiori e viceversa^{30,31}. Sia nella malattia in fase precoce, sia nella malattia cronica i seni paranasali e i polmoni sono sede di infezione da parte di batteri genotipicamente identici³². Per questo motivo sono stati proposti diversi approcci chirurgici nel tentativo di bonificare le alte vie dall'infezione prima o subito dopo il trapianto. Tuttavia, dal momento che le mucose dei seni paranasali presentano anch'esse il difetto genetico, il problema di fondo dovuto a una inefficace clearance mucociliare non può essere completamente risolto chirurgicamente^{33,34}.

Quindi l'eliminazione aggressiva dell'infezione nelle vie aeree superiori può migliorare il trattamento della malattia. La strategia terapeutica di base per l'igiene delle alte vie respiratorie consiste nei lavaggi nasali, che permettono la rimozione meccanica delle secrezioni. Questa procedura migliora il trasporto mucociliare ma soprattutto, evita il ristagno, rendendo le fosse nasali meno suscettibili alle infezioni batteriche^{35,36}.

2.2 Indicazioni

- Le irrigazioni nasali con soluzione fisiologica sono ben tollerate e il beneficio sembra superare gli effetti collaterali, quindi possono essere incluse come trattamento aggiuntivo nei pazienti con FC^{36,37}.
- La soluzione salina ipertonica al 7% può avere effetti mucolitici e migliorare la clearance mucociliare, può essere utilizzata per irrigazioni nasali in presenza di secrezioni molto dense o edema della mucosa^{38,39}.
- Le irrigazioni nasali con antibiotici mostrano una diminuzione della colonizzazione batterica e dell'infiammazione nasale e un effetto positivo sul tasso di recidiva di CRS tuttavia, vi sono prove con un basso livello di evidenza per l'uso di antibatterici topici nei pazienti con FC³⁵.
- Soluzioni contenenti Polisorbato 80, un surfattante non ionico, vengono utilizzati come soluzione per i lavaggi nasali con l'obiettivo di favorire la permeabilità del biofilm prodotto dalla PA⁴⁰.
- L'inalazione nasale di dornase alfa (rhDNase) può essere utilizzata nel trattamento della sinusite cronica⁴¹.
- In assenza di studi comparativi che evidenzino la maggiore efficacia di un particolare metodo per eseguire i lavaggi nasali, la scelta dello strumento da utilizzare quotidianamente dovrebbe tenere conto di diversi fattori, in particolare quantità di soluzione da utilizzare, grado di collaborazione e preferenza del paziente⁴².
- Sono stati sviluppati diversi dispositivi per l'irrigazione nasale e la somministrazione di farmaci nelle alte vie respiratorie, e tutti sono risultati migliori rispetto alla somministrazione di soluzione con spray nasale⁴³.

- Gli ultrasuoni a bassa frequenza sono stati recentemente suggeriti come metodo supplementare per la disgregazione del biofilm nei pazienti con rinosinusite cronica⁴⁴.
- Gli aerosol convenzionali non permettono un'adeguata nebulizzazione dei seni paranasali⁴⁵.
- I compressori che producono gradienti di pressione attraverso un flusso d'aria vibrante consentono una miglior diffusione della soluzione nebulizzata nei seni nasali facilitandone la deposizione in quantità significativamente maggiore⁴⁶.

2.3 Indicazioni per la clearance delle alte vie respiratorie

- Rivedere e adattare periodicamente la tecnica di lavaggio e di somministrazione di farmaci per le alte vie respiratorie.
- Intensificare la detersione delle alte vie respiratorie nella fase peri-trapianto polmonare.
- Favorire i sistemi a caduta che permettono l'utilizzo di soluzioni sterili e grandi quantitativi di soluzione.
- Istruire alla corretta igiene dei device utilizzati.
- Favorire l'utilizzo di device di facile pulizia e disinfezione.

3. Trattamento inalatorio per le basse vie respiratorie

A cura di Anna Brivio e Paola Giostra

3.1 Introduzione

La terapia inalatoria è una componente importante nella gestione delle complicanze respiratorie associate a FC ed è un'area multidisciplinare che coinvolge anche la figura del fisioterapista⁴⁷. I pazienti affetti da FC assumono diverse terapie inalatorie per trattare l'infiammazione cronica, l'infezione polmonare e per migliorare la clearance delle vie aeree. Le terapie inalatorie in FC includono: broncodilatatori, antiinfiammatori, agenti mucolitici e/o mucoattivi e antibiotici.

Per i pazienti in attesa di trapianto bipolmonare, nella fase avanzata della malattia, la compromissione dell'apparato respiratorio interferisce in maniera significativa sulla deposizione dell'aerosol. Nelle malattie ostruttive abbiamo una maggior deposizione per impatto inerziale a livello delle vie aeree più centrali mentre si riduce la percentuale di farmaco che riesce a raggiungere le vie aeree periferiche. Questo è dovuto principalmente alla riduzione del calibro delle vie aeree responsabile di un aumento del flusso turbolento ed un incremento della frequenza respiratoria^{48,49}.

I principali fattori che favoriscono un'adeguata deposizione del farmaco nebulizzato sono: il pattern respiratorio, le dimensioni delle particelle nebulizzate, l'età del paziente e il grado di compromissione respiratoria⁴⁸. Anche la modifica della postura, durante la terapia, può modificare la distribuzione del farmaco inalato.

Dati i diversi comportamenti fisico-chimici dei farmaci nebulizzati in FC, è importante utilizzare la combinazione nebulizzatore/compressore specifica per una determinata formulazione farmacologica^{48,50}.

Respirare con una fase inspiratoria più lenta durante l'inalazione permette di ottenere una deposizione periferica più omogenea e complessivamente maggiore⁵¹. I dispositivi aerosolici a sistema adattivo AAD modificano la produzione di nebulizzato in risposta al pattern respiratorio del singolo paziente e lo guidano ad effettuare una inalazione lenta e profonda in funzione della sua capacità inspiratoria. Questo garantisce una migliore deposizione polmonare, una ridotta perdita in fase espiratoria, tempi di trattamento ridotti e quindi una migliore aderenza alla terapia⁵².

I DPI sono facilmente utilizzabili e attivati direttamente dall'atto inspiratorio del paziente; sono dispositivi portatili e di facile manutenzione. L'efficacia dei trattamenti antibiotici tramite DPI dipende dalla capacità del paziente di creare adeguati flussi inspiratori che consentano al farmaco di raggiungere la periferia polmonare. L'assunzione delle polveri inalatorie, può provocare nel paziente reazioni avverse come tosse eccessiva e broncospasmo, in questo caso si rende preferibile utilizzare l'inalazione per aerosol^{50,53}.

3.2 Raccomandazioni

- Quando un farmaco può essere somministrato tramite un DPI, pMDI o nebulizzatore, l'inalatore di polvere secca dovrebbe essere l'opzione preferita per la facilità d'uso e i ridotti tempi di utilizzo^{54,55}.
- Gli antibiotici inalatori in polvere hanno tempi di inalazione più rapidi, e maggiore praticità, con un basso assorbimento sistemico; tuttavia l'inalazione può essere associata ad una maggiore incidenza di tosse⁵⁰.
- I pazienti con flusso aereo ridotto a causa di una severa ostruzione potrebbero non essere in grado di generare un flusso inspiratorio adeguato per utilizzare un DPI. Poiché i flussi inspiratori molto bas-

si si traducono in una riduzione della deposizione del farmaco e principalmente delle particelle fini, è necessario valutare la capacità di generare il flusso inspiratorio minimo necessario ad attivare il device⁵⁶.

- Nei pazienti che non sono in grado di usare un DPI per una ridotta funzione respiratoria dovrebbero essere scelti un pMDI e uno spaziatore e/o un dispositivo aerosolico, in relazione alla modalità di nebulizzazione richiesta dal farmaco⁵⁷.
- Per la somministrazione di steroidi per via inalatoria, dovrebbero essere utilizzati pMDI e un distanziatore per ridurre la biodisponibilità sistemica e ridurre la crescita di candida albicans nel cavo orale^{49,54}.
- I broncodilatatori dovrebbero essere assunti mediante un inalatore pMDI e un distanziatore ad esclusione dei pazienti tachipnoici o incapaci di seguire le istruzioni^{50,54}. Dati i diversi comportamenti fisico-chimici dei farmaci nebulizzati in FC è importante utilizzare la combinazione nebulizzatore/compressore specifica per una determinata formulazione farmacologica^{50,53}.
- Modificare la postura durante la terapia inalatoria può migliorarne la deposizione^{50,58}.
- Per i pazienti, con malattia polmonare da moderata a severa e infezione cronica da PA, è raccomandato fortemente l'uso continuativo o a cicli on/off di tobramicina, dornase alfa⁵⁹ e Aztreonam per inalazione⁵⁵.
- I nebulizzatori con dispositivo mesh vibrante possono ridurre il tempo di trattamento rispetto ai compressori e riducono il rischio di contaminazione⁵⁵.
- Nei pazienti con grave compromissione respiratoria e alto carico terapeutico andrebbero ridotti il numero di devices in uso e semplificate le terapie inalatorie.
- I dispositivi per la nebulizzazione sono fonte di contaminazione batterica⁶⁰ quindi è importante l'istruzione alla corretta modalità di pulizia e disinfezione⁶¹.
- La revisione della tecnica di pulizia utilizzata dai pazienti deve essere prevista con regolarità durante gli incontri ambulatoriali ed i periodi di ricovero^{62,63}.
- I pazienti devono essere istruiti a seguire attentamente le istruzioni del produttore per la pulizia dei nebulizzatori⁶².
- I fisioterapisti devono essere consapevoli delle differenze tra i diversi tipi di dispositivi ed il loro impatto sulla tecnica di inalazione, sulla dose ricevuta e sulla deposizione polmonare⁵⁰.
- Le tecniche di clearance delle vie aeree possono essere migliorate con una terapia inalatoria efficace e la terapia inalatoria può essere migliorata mediante alcune tecniche di clearance delle vie aeree⁵⁰.
- I fisioterapisti dovrebbero essere adeguatamente formati nell'area della terapia inalatoria al fine di massimizzare l'efficacia dei trattamenti⁵⁰.

4. La disostruzione bronchiale

A cura di Anna Brivio, Clara Ceruti e Paola Leone

4.1 Indicazioni generali sulla disostruzione bronchiale in questa fase

Nella FC l'ostruzione causata dalla maggiore viscosità delle secrezioni provoca cambiamenti patologici in una serie di sistemi corporei. A livello del sistema respiratorio questo si manifesta con secrezioni dense nelle vie aeree, che sono responsabili di infezioni ricorrenti ed infiammazione persistente. Questo processo è il principale fattore che contribuisce al danno polmonare e al deterioramento della funzione respiratoria. La densità e la quantità delle secrezioni riducono i normali meccanismi di clearance e pertanto le ACTs sono considerate essenziali per rallentare la progressione della malattia^{64,65}.

La disostruzione bronchiale comprende una vasta gamma di ACTs^{66,53} che vengono adattate all'età e alle condizioni cliniche dei pazienti, sia durante le fasi di riacutizzazione sia nei periodi di benessere a scopo profilattico^{67,68}.

Con l'aumento dell'aspettativa di vita e del numero di pazienti inseriti in lista trapianto bipolmonare, il mantenimento di un'adeguata clearance bronchiale diventa cruciale.

L'intervento fisioterapico prima del trapianto di polmone si configura come un equilibrio complesso tra tecniche di disostruzione, aerosolterapia ed esercizio fisico. L'obiettivo della fisioterapia prima del trapianto polmonare è quello di mantenere i pazienti in condizioni clinicamente ottimali garantendo una buona qualità della vita¹⁴.

- Non esiste letteratura che tratti specificamente il trattamento fisioterapico nel paziente in lista trapianto, ma molto può essere traslato da quanto indicato per i pazienti con malattia severa.
- Le ACTs hanno un'influenza importante nel limitare le complicanze nel paziente adulto con malattia moderata e severa⁶⁹.
- Le ACTs determinano un aumento della domanda ventilatoria e possono compromettere le prestazioni dei muscoli respiratori nei soggetti con malattia grave⁷⁰; è quindi importante ridurre al minimo il lavoro respiratorio durante le ACTs.
- La NIV o CPAP sono risultate essere utili anche come ausilio alla clearance delle vie aeree contribuendo a ridurre la fatica respiratoria e facilitando la ventilazione regionale^{71,72}.
- La disostruzione bronchiale è un aspetto oneroso del trattamento nei pazienti FC, specialmente in questa fase di malattia⁷³; le sedute vanno modulate durante la giornata tenendo conto anche dei segnali di fatica respiratoria e del carico terapeutico globale.
- La personalizzazione del trattamento, importante in tutto il corso della vita del paziente FC, acquisisce una particolare importanza in questa fase in cui la necessità di adattamento delle ACTs alle variazioni cliniche può essere molto frequente.
- L'efficacia delle ACTs può essere ulteriormente migliorata dall'utilizzo appropriato di farmaci per via inalatoria.
- Dato che il controllo delle infezioni è cruciale nel paziente in lista d'attesa per trapianto, il programma di pulizia e disinfezione dei dispositivi utilizzati per lo svolgimento delle ACTs deve essere accuratamente pianificato.

4.2 Supporti per assistere la disostruzione bronchiale

4.2.1 Sistemi PEP

I sistemi PEP sfruttano l'effetto della respirazione contro una PEP a resistenza variabile⁷⁴. Questo comporta temporaneamente un aumento della FRC con conseguente apertura delle vie aeree e incremento della ventilazione collaterale che permette un aumento della quantità d'aria più distalmente alle secrezioni e il loro spostamento in direzione cefalica. L'aumento della pressione positiva all'interno delle vie aeree riduce inoltre il collasso delle loro pareti⁷⁵.

Esistono sistemi PEP senza oscillazioni (Pep Mask) e sistemi PEP oscillanti OPEP (Flutter®, Acapella®, Aerobika®, RC-Cornet®) che combinano le oscillazioni di flusso con la pressione positiva espiratoria⁷⁴.

- I sistemi PEP si devono combinare con la FET per mobilizzare ed espellere le secrezioni^{74,76}.
- La PEP, come altre ACsT, con le opportune modifiche, può essere applicata anche a pazienti che utilizzano NIV^{70,77}.
- Non ci sono controindicazioni assolute all'uso dei sistemi PEP, ma in alcune condizioni cliniche la loro applicazione deve essere attentamente valutata: pazienti non in grado di tollerare un aumentato lavoro respiratorio, sinusite acuta, epistassi, emottisi, pneumotorace non drenato⁵⁰.
- In caso di pneumotorace si deve assicurare un'adeguata clearance minimizzando la pressione positiva generata all'interno delle vie aeree⁵⁰.

4.2.2 ACBT

L'ACBT consiste in una serie di BC, TEE e FET.

BC è la fase di riposo in cui il paziente attua una respirazione tranquilla a volume corrente adattandola al proprio ritmo respiratorio. TEE consistono in un respiro profondo composto da una inspirazione attiva, con pausa teleinspiratoria di tre secondi circa, ed espirazione passiva non forzata, generalmente sono ripetuti tre volte. La FET combina una o due espirazioni forzate (*huff*) con pause di controllo della respirazione. Le *huff* a bassi volumi polmonari dovrebbero aiutare a mobilizzare le secrezioni dalle vie aeree più periferiche alle vie aeree più centrali, le *huff* ad alti volumi polmonari dalle vie aeree più centrali a quelle prossimali. La modalità d'esecuzione è flessibile e si adatta alle peculiarità del singolo paziente^{74,78}.

- L'ACBT può essere eseguito in posizione seduta o nelle posizioni del drenaggio posturale, con o senza l'aiuto di un assistente⁷⁴.
- L'ACBT può essere associato a vibrazioni e percussioni durante i TEE.
- È stato dimostrato che la posizione in decubito laterale è efficace quanto la posizione declive ed è preferita dai pazienti⁷⁹.
- Alcuni studi hanno mostrato quali potenziali effetti avversi delle posizioni declivi il reflusso gastroesofageo^{80,81}, l'aumento della dispnea e la desaturazione⁸² e vanno quindi scoraggiate in questa fase di malattia.
- L'ACBT è paragonabile a tutte le tecniche di disostruzione bronchiale, può essere utilizzata in tutte le fasi di malattia e adattata al variare delle condizioni cliniche^{78,83}.

4.2.3 DA

Il DA è una tecnica che utilizza un'alternanza di pattern ventilatori a basso, medio e alto volume polmonare, in base alla localizzazione delle secrezioni. L'obiettivo è ottenere, nella fase espiratoria, il massimo flusso d'aria possibile nelle generazioni bronchiali interessate senza aumentarne le resistenze: si ottiene così la mobilizzazione delle secrezioni e la loro progressione verso le vie aeree più prossimali per essere poi eliminate. L'eliminazione delle secrezioni nel DA viene eseguita attraverso la modulazione del flusso d'aria partendo da diversi livelli del volume polmonare; il corretto dosaggio della forza espiratoria non comprime le vie aeree consentendo di inibire e rinviare più facilmente la tosse in modo da raccogliere così una maggior quantità di muco.

Il DA si svolge in tre fasi:

- 1) distacco delle secrezioni periferiche respirando a bassi volumi polmonari;
- 2) raccolta del muco dalle vie aeree centrali respirando a volumi polmonari medio-bassi;
- 3) evacuazione del muco dalle vie aeree centrali respirando a volumi polmonari medio-alti^{74,84}.

- La posizione del paziente influisce sulla ventilazione regionale polmonare da cui dipende la clearance bronchiale⁷⁴; la postura deve essere adattata alle condizioni cliniche e alla tolleranza del paziente.
- La tecnica richiede allenamento, concentrazione e partecipazione da parte del paziente⁸⁵; può quindi risultare difficile da introdurre per la prima volta in questa fase di malattia.
- Questa tecnica permette di modulare la comparsa della tosse, limitando così l'aumento di pressione nelle vie aeree e riducendo la fatica respiratoria.
- Studi a breve termine hanno dimostrato che il DA è efficace quanto il drenaggio posturale con percussioni⁸⁶, la OPEP⁸⁷ e l'ACBT⁸⁸.
- In uno studio comparativo a lungo termine in adolescenti con FC, il DA è risultato efficace come il drenaggio posturale, ma i partecipanti hanno dimostrato forte preferenza per il DA⁸⁹.

4.2.4 CPAP a scopo disostruente

Durante l'applicazione della CPAP il paziente respira tramite un circuito pressurizzato attraverso un'interfaccia contro una resistenza che mantiene una pressione positiva costante sia durante l'espirazione sia durante l'inspirazione. La pressione viene solitamente settata tra i 5 e i 20 cmH₂O.

Il razionale della CPAP come tecnica di clearance potrebbe essere ricondotto ai suoi effetti di stabilizzazione delle vie aeree specialmente durante l'espirazione, che impedisce l'occlusione e riduce l'air trapping⁹⁰. Teoricamente, questo dovrebbe favorire il trasporto del muco, ma non l'espettorazione, che richiede invece un flusso espiratorio attivo⁹¹; pertanto, la pressione data dalla CPAP da sola non può essere sufficiente ad eseguire un'adeguata ed efficace mobilizzazione delle secrezioni⁹². Non sono ancora disponibili sufficienti studi sull'efficacia della CPAP nella rimozione delle secrezioni nei pazienti con FC, ma la CPAP periodica potrebbe rappresentare un'alternativa alle convenzionali ACTs in pazienti con severa malattia polmonare⁹³.

- La CPAP diminuisce il lavoro dei muscoli respiratori e migliora la SpO₂^{94,95}.
- L'incremento della pressione nelle vie aeree durante l'espirazione riduce il precoce collasso delle vie aeree⁹⁶, riducendo così l'air trapping.
- In condizioni avanzate di patologia la CPAP sembra utile per ridurre la dispnea e favorire la funzione della muscolatura inspiratoria⁹⁷, aumentando il volume corrente e riducendo la frequenza respiratoria.

- E' auspicabile che il paziente possa essere adeguatamente istruito ad una partecipazione attiva durante la terapia con CPAP, utilizzando ACTs di supporto (ad es: DA, huff, FET)⁷⁰ considerando che gli eventuali benefici attesi possono essere ottenuti dopo un adeguato tempo di trattamento variabile in base alle condizioni del paziente⁹³.

4.2.5 HFCWO

HFCWO è una tecnica di clearance delle vie aeree che prevede l'utilizzo di un giubbotto. E' un dispositivo che genera un'oscillazione ad alta frequenza della parete toracica grazie ad un giubbotto che si gonfia e si sgonfia ad una determinata pressione. Ciò genera una pressione negativa transrespiratoria che comprime la gabbia toracica dall'esterno provocando brevi e rapidi flussi pulsati espiratori e sfruttando il richiamo elastico della gabbia toracica per il ritorno a FRC contribuendo alla rimozione delle secrezioni^{98,99}.

Uno studio multicentrico randomizzato ha confrontato gli effetti di PEP e HFCWO¹⁰⁰. Nel gruppo HFCWO il numero di riacutizzazioni polmonari era significativamente maggiore ed il tempo per la prima riacutizzazione era significativamente più breve.

Non vi sono sufficienti dati che supportino l'uso di HFCWO come tecnica di routine per la maggior parte dei pazienti FC. Le principali controindicazioni sono: accesso intravenoso sotto al giubbotto, embolia polmonare, contusione polmonare, emottisi attiva, instabilità emodinamica, fratture costali, versamento pleurico.

Questa tecnica richiede un'attenta valutazione se vuole essere utilizzata per pazienti con malattia allo stadio terminale (il volume di fine espirazione può scendere al di sotto della capacità di chiusura), per pazienti che hanno subito recentemente chirurgia esofagea, con addome disteso, con broncospasmo, con osteoporosi e deficit di coagulazione.

- Può essere indicato in pazienti che non sono in grado di eseguire altre ACTs.
- Iniziare a pressioni e frequenze basse e poi aumentare fino a raggiungere l'*optimum* terapeutico tollerato dal paziente.
- I periodi di oscillazione dovrebbero essere intervallati da pause per eseguire FET e tosse.

4.2.6 IPV

L'IPV genera delle pressioni positive intermittenti ad alta frequenza che si sovrappongono al respiro del paziente, con l'effetto di percussione interna delle vie respiratorie. Il dispositivo genera brevi e rapidi impulsi inspiratori di gas ad alta frequenza (100-500 cicli/min) nelle vie aeree, sovrapposti alla respirazione del paziente a pressioni di 5-35 cmH₂O (percussioni); l'espirazione è prodotta dal normale ritorno elastico.

L'evidenza attuale suggerisce che l'IPV sia altrettanto efficace del drenaggio posturale e delle percussioni nei pazienti con FC¹⁰¹, ma sono necessarie ulteriori ricerche per valutare l'efficacia a lungo termine rispetto alle altre ACTs.

- Utilizzare con attenzione in presenza di emottisi.
- Sconsigliato nei pazienti con PNx non drenato.

- Il dispositivo può essere utilizzato applicato al respiro spontaneo del paziente o in linea con il circuito di ventilazione; è associato ad un'aerosolterapia a scopo di umidificazione delle vie aeree.
- Valutare l'impatto della gestione del device sulla gestione globale.

5. Le diverse indicazioni della ventilazione non invasiva

A cura di Angela Bellofiore, Paolo Buonpensiero e Emilia Privitera

5.1 Introduzione

La NIV viene usata con successo nel trattamento dell'IR secondaria a diverse condizioni patologiche¹⁰².

L'utilizzo della NIV prevede una pressione di supporto ed una pressione di fine espirazione allo scopo di ridurre il lavoro respiratorio, aumentare il reclutamento alveolare e prevenire il collasso della periferia polmonare durante la fase espiratoria.

L'ipoventilazione alveolare, l'ostruzione severa delle vie aeree, le infezioni polmonari ricorrenti, l'alterazione degli scambi gassosi subentranti, la riduzione della ventilazione minuto, l'aumento del lavoro respiratorio, l'iperinflazione polmonare, l'aumento della dispnea sotto sforzo sono fenomeni che possono presentarsi in misura differente caratterizzando il quadro di IR del paziente affetto da FC in fase avanzata di malattia.

La NIV inizialmente è stata utilizzata nello specifico dal paziente in lista d'attesa per trapianto bipolmonare come "tecnica ponte" al fine di mantenere clinicamente stabile o almeno di rallentare la progressione della IR acuta fino all'arrivo dell'organo da trapiantare¹⁰³.

Ad oggi è sempre più utilizzata nei centri di cura¹⁰⁴ per trattare l'IR acuta nelle sue forme con finalità differenti e miglioramento del quadro clinico con riduzione dell'ipercapnia, della frequenza respiratoria e della dispnea.

L'utilizzo della NIV, pur non avendo una completa conferma dell'efficacia dall'evidenza scientifica in tutti i campi di applicazione, è sempre più diffuso e cruciale nella gestione di alcuni aspetti della patologia respiratoria¹⁰⁵.

Se la frequenza respiratoria e/o la PaCO₂ vanno al di sopra dei limiti accettabili nel paziente FC in una situazione di IR cronica e relativa stabilità clinica, la NIV si è dimostrata utile durante il riposo notturno, per la disostruzione bronchiale, nell'esercizio fisico, o durante brevi sessioni quotidiane permettendo di porre a riposo la muscolatura respiratoria affaticata¹⁰⁵.

Il *timing* dell'adattamento è ancora un argomento poco indagato e vi sono molte variabili che necessiteranno nel tempo di un maggior approfondimento: attualmente in molte realtà una riacutizzazione con IR acuta (di I o II tipo) segna l'inizio della NIV.

5.2 NIV e sonno

L'ipossia e l'ipercapnia si verificano comunemente durante il sonno in pazienti FC con malattia moderata-grave.

Sono stati segnalati effetti positivi a breve termine della NIV durante il sonno nella FC. Risultati a lungo termine della NIV per IR cronica possono includere miglioramenti nella PaCO₂ diurna, riduzione del numero di giorni trascorsi in ospedale e miglioramento dei sintomi⁵⁰.

L'uso di NIV e O₂ durante il sonno in soggetti con FC e desaturazioni durante il sonno confrontato con l'utilizzo di O₂ a basso flusso ha dimostrato un aumento della sopravvivenza libera da eventi morbosi oltre 12 mesi¹⁰⁶.

Attualmente non vi è un accordo sui criteri di inizio della NIV durante il sonno in FC: ne viene raccomandato l'impiego quando vi è un aumento di PaCO₂ di 10 mmHg durante supplementazione di O₂ durante il sonno o

una PaO₂ assoluta di almeno 60mmHg¹⁰⁷.

I possibili sintomi che potrebbero indicare presenza di disturbi respiratori notturni sono frequenti risvegli, fatica o eccessiva sonnolenza diurna.

Viene raccomandato uno studio notturno del sonno: la polisonnografia o poligrafia è l'esame più indicativo nei pazienti con ipercapnia diurna al fine di determinare la necessità di NIV¹⁰⁴.

5.3 NIV e disostruzione bronchiale

L'utilizzo della NIV in ambito di disostruzione bronchiale è stato indagato, anche se in modo non ancora specifico, nel paziente in lista per trapianto bipolmonare. In ogni caso la NIV è stata adottata dai fisioterapisti per la disostruzione bronchiale nel paziente affetto da FC^{104,108}.

Il razionale dell'utilizzo della NIV nel facilitare la progressione del muco non è certa, ma sembra che la riduzione della fatica muscolare e della chiusura delle vie aeree durante espirazioni prolungate possono portare ad un aumento della ventilazione alveolare, con una migliore clearance bronchiale ed incremento dell'espettorazione⁷⁰.

La NIV dovrebbe essere utilizzata a scopo disostruente in pazienti con FC quando vi è debolezza muscolare o fatica respiratoria e/o alterazione degli scambi durante le altre ACTs oppure quando vi è difficoltà a rimuovere le secrezioni con altre tecniche¹⁰⁴.

In sintesi, l'utilizzo della NIV migliora la funzionalità respiratoria, ma non si accompagna a miglioramenti della severità dei sintomi e della capacità di esercizio, ad una riduzione della durata del ricovero o di periodi liberi da esacerbazioni respiratorie¹⁰⁴.

Viene indicato l'inserimento della NIV in pazienti FC con patologia avanzata nei quali dispnea e fatica limitano un'efficace clearance delle secrezioni bronchiali con altre tecniche⁵⁰; inoltre studi recenti evidenziano come i pazienti FC con malattia severa che utilizzano la PEP mask si sentano più stanchi rispetto ai pazienti che utilizzano CPAP o NIV⁹³.

5.4 NIV ed esercizio fisico

Nei pazienti con IR che presentano segni di fatica respiratoria durante l'esercizio fisico la NIV, attraverso la riduzione del carico di lavoro della muscolatura respiratoria, offre assistenza ventilatoria con l'obiettivo di ridurre la dispnea e di aumentare l'ossigenazione, inducendo un aumento della tolleranza all'esercizio^{109,110,111}.

Se questo risultato in altre patologie è stato confermato, nei pazienti FC non è stato possibile oggettivarlo attraverso le evidenze disponibili¹⁰⁵.

6. Esercizio fisico ed indicazioni sul riallenamento allo sforzo

A cura di Paola Leone e tratto da "Indicazioni all'esercizio fisico in Fibrosi Cistica – Capitolo 5 Il paziente adulto con malattia grave e in lista d'attesa per trapianto polmonare", versione Dicembre 2017

6.1 Introduzione

Gli effetti positivi dell'esercizio fisico nei pazienti con FC sono stati ampiamente documentati^{112,113} ed in particolare è stato dimostrato che l'esercizio fisico:

- migliora la capacità di esercizio aerobica-anaerobica;
- aumenta la forza muscolare;
- migliora la funzionalità respiratoria;
- riduce la dispnea;
- migliora il senso di benessere e l'autostima;
- migliora la flessibilità;
- migliora la coordinazione;
- ha positivi effetti su diabete;
- ritarda l'osteoporosi;
- migliora la qualità di vita.

A causa di tali importanti benefici l'esercizio fisico è diventato parte integrante dei programmi di cura rivolti ai soggetti FC. Tale attività richiede interventi specifici che variano in relazione al paziente ed in relazione all'età e alla gravità della malattia respiratoria.

In particolare nei pazienti in lista di trapianto si assiste ad un peggioramento dei sistemi energetici attivi durante l'esercizio come conseguenza dell'alterato metabolismo dell'O₂. Essi inoltre presentano frequentemente dispnea a riposo o per sforzi lievi, denutrizione, necessità di ossigenoterapia a riposo e/o durante lo sforzo e complicanze varie.

Non vi sono molte informazioni relative agli effetti dell'allenamento in relazione ai livelli di fitness ed alla gravità della malattia respiratoria. Alcuni autori sostengono che i risultati di un programma di allenamento dipendono dai livelli di fitness iniziali, ma che sarebbero indipendenti dal livello di gravità della malattia respiratoria¹¹⁴.

In particolare la limitazione all'esercizio sarebbe più significativamente correlata alle alterazioni evidenziate dalle immagini radiografiche piuttosto che dalla funzione polmonare¹¹⁵. I lavori pubblicati riportano che gli adulti con malattia severa ottengono risultati migliori in seguito all'allenamento rispetto ai soggetti con malattia moderata e che i partecipanti con una maggiore capacità di esercizio prima del trapianto hanno risultati migliori nel decorso post-operatorio^{116,117}.

6.2 Raccomandazioni sull'esercizio fisico

- Il *gold standard* per la valutazione della capacità all'esercizio è il CPET al cicloergometro con la misura dei gas espirati. Quest'ultimo, tuttavia, può essere di difficile esecuzione nei soggetti particolarmente critici o nei soggetti che necessitano di supplementazione di O₂. Il test più somministrato in questi pazienti è il 6MWT¹¹⁸ che viene considerato nel LAS come 6MWD.

- L'allenamento nei soggetti adulti con malattia polmonare severa dovrebbe essere prescritto sulla base dei risultati di un test da sforzo. Anche per i pazienti più gravi alcuni parametri come la frequenza cardiaca allenante dovrebbe essere estropolata considerando la frequenza cardiaca massima ottenuta durante la valutazione e non da quella predetta per l'età. Analogamente, se un paziente mostra un'importante desaturazione arteriosa ad una determinata intensità, sarà opportuno introdurre o modificare, in accordo con il medico, l'ossigenoterapia o la NIV durante la seduta di training.
- Il training intervallato è una tipologia di training sicura che consente di migliorare soprattutto la prestazione aerobica submassimale, anche se il training aerobico tradizionale migliora in modo più evidente la prestazione aerobica massimale. Il training intervallato va preferito quindi nei soggetti che sperimentino una grave dispnea e/o fatica muscolare; inoltre sembra essere meglio tollerato nei soggetti poco complianti all'esercizio fisico rispetto al tradizionale allenamento continuato^{15,119}.
- Sono consigliate attività simili alle attività di vita quotidiana come il cammino o esercizi a corpo libero.
- Per l'impostazione di un allenamento strutturato sono adeguati il cicloergometro ed esercizi di rinforzo muscolare⁵⁰.
- La frequenza dell'allenamento deve essere di almeno 5 volte alla settimana e la singola seduta deve avere una durata di 20-30 minuti con un'intensità del 50-70% del VO₂ picco. Se la SpO₂ scende sotto il 90%, è necessaria la supplementazione di O₂.
- In caso di condizioni critiche come degenza in UTI e/o utilizzo di ECMO e nei soggetti in lista di attesa per trapianto bipolmonare, è fondamentale proseguire con il programma di allenamento per favorire il recupero successivo all'eventuale trapianto¹²⁰.
- La severità del quadro clinico in questi pazienti impone la copertura del fabbisogno energetico durante i periodi di attività fisica, ciò è fondamentale per mantenere peso e massimizzare l'effetto dell'attività fisica, è necessario pertanto assumere una quantità adeguata di liquidi, elettroliti, carboidrati e proteine¹²¹.
- Anche per attività di bassa intensità è raccomandata una reintegrazione adeguata di sali, acqua ed energia¹²¹.

7. Gestione dei pazienti in ossigenoterapia

A cura di Monica Saraceni e Emilia Privitera

7.1 Introduzione

- Il rifornimento di O₂ ai tessuti dipende da molti fattori, quali la ventilazione, la diffusione attraverso la membrana alveolo-capillare, l'emoglobina, l'output cardiaco e la perfusione tissutale. In occasione di uno stato di IR, si realizza un'incapacità a mantenere i gas ematici entro livelli normali (PaO₂ ≥ 60 mmHg) con o senza una PaCO₂ entro i limiti di normalità (37-43 mmHg nel sangue arterioso).
- Con valori di PaO₂ < 60 mmHg si manifesta nell'organismo vasocostrizione polmonare ed un incremento della gettata cardiaca allo scopo di migliorare il rapporto ventilazione-perfusione, la PaO₂ e l'apporto periferico di O₂. Questi meccanismi di compenso hanno però il costo di portare ad un aumento della pressione nelle arterie polmonari (ipertensione polmonare), del lavoro cardiaco (cuore polmonare) e del lavoro respiratorio che può sfociare in fatica dei muscoli respiratori, favorendo il mantenimento della IR^{122,123}. L'incremento dell'O₂ circolante tramite una supplementazione esterna porta alla diminuzione del lavoro respiratorio necessario per mantenere una PaO₂ e un'ossigenazione tissutale sufficienti, prevenendo complicanze come l'ipertensione polmonare ed il cuore polmonare (o il loro peggioramento) e contribuendo a preservare le funzioni vitali di cuore e cervello.
- L'ipossiemia viene accertata mediante l'EGA in aria ambiente, ove possibile: non è sufficiente l'osservazione di una saturazione ossiemoglobinica transcutanea o pulsossimetrica.
- L'ossigenoterapia consiste nella somministrazione di O₂ in concentrazione maggiore di quella presente nell'aria ambiente, allo scopo di trattare o prevenire i sintomi e le manifestazioni dell'ipossiemia arteriosa. Questa terapia può essere applicata sia in situazioni di acuzie, per il periodo necessario a superare l'evento acuto, sia a lungo termine, quando esiste una grave ipossiemia cronica stabilizzata. L'ossigenoterapia deve essere applicata ogni qualvolta la PaO₂ del paziente scende al di sotto dei 60 mmHg e la SpO₂ < 90%, al fine di riportare la PaO₂ a valori normali (75-100 mmHg) e la SpO₂ ≥ 90%.

7.2 Ossigenoterapia in IR acuta e cronica

- Non esistono indicazioni specifiche per la FC come nel paziente BPCO, dove l'ossigenoterapia si è rivelata in grado di ridurre la mortalità nei pazienti e/o di migliorare l'emodinamica, la capacità all'esercizio fisico e la meccanica polmonare. I principi che ne guidano la gestione sono quelli di mantenere un'adeguata SpO₂ evitando un'eccessiva ipercapnia e acidosi (mantenendo una SpO₂ nel range di 88-92% nei pazienti a rischio).
- Nel caso di IR acuta, possibile nelle esacerbazioni respiratorie, possono essere necessarie elevate

concentrazioni di O₂ sia per correggere l'ipossiemia sia per prevenire il danno d'organo valutando l'introduzione della NIV nei casi severi ai quali si associa ipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) e/o acidosi (pH < 7,35) specialmente se la situazione persiste da più di 30 minuti anche se il paziente viene farmacologicamente trattato.

- L'utilizzo di una VM in situazioni cliniche di IR acuta permette sia la rilevazione precisa della FiO₂ sia il soddisfacimento della richiesta ventilatoria di O₂ garantendo una relativa indipendenza dalla modalità di respiro.
- Così come nel trattamento della BPCO, i pazienti con frequenza respiratoria > di 30 apm dovrebbero ricevere un flusso del 50% con VM con un flusso di O₂ superiore al minimo richiesto dalla VM stessa (questo consentirebbe di aumentare il flusso di gas erogato al paziente senza incrementare la concentrazione di O₂).
- Durante l'evento di IR acuta, la somministrazione di broncodilatatori con aerosolterapia in pazienti a rischio di sviluppare IR ipercapnica dovrebbe avvenire con compressore elettrico. Se è necessaria la somministrazione di O₂ questa dovrebbe avvenire utilizzando cannule nasali con flusso di 1-4 L/m per mantenere SpO₂ di 88 – 92%.
- Durante alcune complicanze polmonari frequenti in FC, quali PNX ed emottisi, è sempre raccomandato il mantenimento di una SpO₂ > 88% e nei pazienti con PNX di entità minima senza drenaggio, l'uso di concentrazioni elevate di O₂, così come nei casi di PNX spontaneo, può dimostrarsi utile per favorire il riassorbimento di aria.

7.3 Ossigenoterapia a lungo termine

- Indica l'ossigenoterapia usata per almeno 15 h al giorno in pazienti cronicamente ipossiemicici. I criteri di inclusione nella LTOT prevedono il riscontro di una PaO₂ < 55 mmHg o di una PaO₂ fra 55-60 mmHg associata a policitemia secondaria, ipossia notturna, edema periferico. Non essendovi indicazioni specifiche per la FC, risulta fondamentale eseguire una valutazione individuale del singolo paziente¹²⁴.
- Le modificazioni della pressione parziale dei gas ematici nel sangue durante il sonno e durante uno sforzo fisico anche non massimale, non sono assolutamente prevedibili dai valori arteriosi misurati a riposo. La semplice osservazione di scambi gassosi a riposo nei range di normalità, pertanto, non esclude la possibilità che sussistano valori di ipossiemia durante la notte o durante lo sforzo fisico che devono essere valutati in funzione delle condizioni cliniche del singolo paziente e delle sue comorbilità¹⁰⁷.
- Prima che l'ipossiemia si sviluppi durante il giorno è possibile che i pazienti affetti da FC sviluppino desaturazione durante il sonno dovuta ad un peggioramento del rapporto ventilazione-perfusione in posizione supina. L'ipossiemia notturna si presenta frequentemente nei pazienti FC con malattia moderata (FEV₁ < 65% predetto), ma si può manifestare anche in casi di malattia più lieve¹⁰⁷.
- Il fabbisogno di O₂ deve essere titolato anche con PaO₂ ≥ 60 mmHg durante sforzo e riposo notturno. In

assenza di dati di letteratura che indichino un aumento della sopravvivenza in pazienti con desaturazione notturna o durante lo sforzo fisico, si ritiene possibile la prescrizione di LTOT anche in caso di: ipossiemia intermittente per desaturazione ossiemoglobinica indotta dallo sforzo (valori di nadir di SpO₂ <88% o comunque di almeno cinque punti percentuali, rispetto al valore basale e persistenti durante il test cammino dei sei minuti) e/o notturna (SpO₂ < 90% per almeno il 30% del tempo di monitoraggio)¹²³.

- La supplementazione di O₂ a breve termine in FC durante il sonno e l'esercizio fisico migliora l'ossigenazione, ma è associata a modesta ipercapnia (probabilmente clinicamente irrilevante). Vi sono inoltre miglioramenti nella durata dell'esercizio, nel tempo richiesto per addormentarsi e nella regolare frequenza a scuola o al lavoro^{122,123}.
- Pazienti eleggibili per LTOT dovrebbero iniziare con un flusso di 1 L/m, incrementando di 1 L/m finché la SpO₂ non ≥ 90% con conferma tramite EGA di PaO₂ ≥ 60 mmHg a riposo¹²⁴.
- Pazienti con un'elevata frequenza respiratoria durante l'esercizio fisico dovrebbero ricevere O₂ tramite una VM (che supera il loro picco di flusso inspiratorio a volume corrente e durante lo sforzo) fornendo una fonte di O₂ per uso domiciliare in grado di garantire le elevate portate richieste^{124,125}.

7.4 Equipaggiamento per ossigenoterapia domiciliare

Esistono diverse fonti di O₂ domiciliare (concentratore, bombola con gas compresso, contenitori di O₂ liquido). In linea generale:

- I concentratori (sistemi elettrici che separano l'O₂ dall'aria atmosferica e lo concentrano a valori superiori al 90%) rappresentano la sorgente più economica di O₂, ma la performance dell'apparecchio diminuisce con l'aumentare del flusso di O₂, essendo ottimale con un flusso di 2 l/min e hanno lo svantaggio di essere rumorosi.
- L'O₂ liquido ha il vantaggio di consentire la conservazione di grandi quantità di O₂ in contenitori relativamente piccoli (1 l di O₂ liquido corrisponde a 840 l di O₂ gassoso) e di essere disponibile anche come sorgente portatile (stroller) caricabile dal contenitore madre.
- Gli economizzatori di O₂ sono dispositivi che, a parità di flusso, consentono una maggiore FiO₂ oltre che a fini di risparmio, sono utili nei casi in cui sono necessari flussi elevati. Ne esistono a flusso continuo e a flusso intermittente, ma sono poco utilizzati in Italia.
- L'O₂ portatile deve essere scelto con la modalità più adatta alle esigenze individuali del paziente e deve rendere possibile l'assunzione di O₂ in relazione ai livelli di attività fisica dei pazienti.
- Il tipo di dispositivo portatile selezionato deve bilanciare fattori legati al paziente con convenienza, risorse e sicurezza¹²⁴.

7.5 Utilizzo di ossigeno umidificato

- In attesa di ulteriori risultati provenienti da studi clinici che confermino l'efficacia della umidificazione dell'O₂ nei pazienti FC è ragionevole ricorrere all'umidificazione in ossigenoterapia in quei pazienti che lo richiedono per più di 24 ore, che riferiscono discomfort alle vie aeree superiori dovuto a secchezza o che sono in LTOT.
- Potrebbero beneficiare dell'umidificazione anche i pazienti con secrezioni vischiose con difficoltà nell'espettorazione¹²⁵.
- Sistemi di umidificazione che utilizzano contenitori non monouso (sia a freddo che a caldo) non dovrebbero essere utilizzati perché non c'è evidenza della loro efficacia clinica, ma espongono il paziente ad una potenziale infezione¹²⁵.
- Una nota a parte riguarda il device HFNC come sistema di erogazione di ossigenoterapia umidificata a caldo, che permette di erogare una miscela di gas riscaldato ed umidificato (completamente saturo di vapore acqueo) con una FiO₂ dal 21 al 100% e con un flusso che può arrivare fino a 60 L/m. Molti studi evidenziano che HFNC è una modalità efficace per il trattamento precoce dei pazienti adulti critici con molti vantaggi rispetto all'ossigenoterapia convenzionale^{126,127,128}. Uno studio su pazienti bronchiettasici ha dimostrato come il device sia utile per migliorare i meccanismi di clearance muco-ciliare riducendo la frequenza delle riacutizzazioni^{129,130}.

Tra i vantaggi, in parte dimostrati su alcune tipologie di pazienti, che questo device offre sono: lavaggio dello spazio morto faringeo favorendo il wash-out della CO₂, generazione di CPAP (rilevata una pressione media di 7,4 cmH₂O al flusso di 60 L/m a bocca chiusa) con conseguente reclutamento alveolare/compensazione della PEEP_i, regolazione della FiO₂, miglioramento della clearance mucociliare¹³¹.

I possibili svantaggi rispetto all'ossigenoterapia convenzionale sono essenzialmente legati al costo, complessità e mobilità limitata del paziente durante il trattamento.

8. Indicazioni in ambiti specifici

A cura di Elena Balestri, Beniamino Giacomodonato, Irene Piermarini e Emilia Privitera

8.1 Le peculiarità del paziente pediatrico nella fase pre-trapianto

A cura di Beniamino Giacomodonato e Irene Piermarini

Il trapianto polmonare nel paziente pediatrico è un'opzione praticabile per il trattamento delle patologie polmonari allo stadio finale.

Le caratteristiche del paziente pediatrico nella fase pre trapianto possono essere assimilabili a quelle del paziente adulto in questa fase di malattia.

Come nel paziente adulto severo anche il paziente pediatrico può presentare le stesse complicanze quali infezioni ricorrenti, emottisi, PNX, CFRD.

Indicazioni, controindicazioni relative e assolute nella strategia terapeutica rispecchiano gli stessi principi utilizzati per gli adulti; l'intervento fisioterapico è un equilibrio complesso tra disostruzione bronchiale, aerosolterapia e allenamento allo sforzo. L'obiettivo è quello di mantenere il paziente in una condizione clinica migliore possibile per l'intervento, prevenire il deterioramento funzionale oltre a garantire una migliore qualità di vita⁵³.

- Non ci sono evidenze di efficacia della riabilitazione nella fase pre trapianto del paziente pediatrico, né studi che esaminano l'impatto dell'allenamento in questi pazienti. Sebbene la riabilitazione è comunemente inclusa nei programmi di cura dei pazienti in lista di trapianto e nel post trapianto, la letteratura a supporto della sua efficacia è scarsa e potenzialmente inesistente nel paziente pediatrico. La prescrizione di attività aerobiche può essere applicata, a differenza degli adulti, attraverso attività ludiche adattate alle condizioni cliniche¹³².
- E' necessaria una ricerca ulteriore sulla riabilitazione per i pazienti pediatrici in lista di trapianto polmonare. Sebbene ci siano studi condotti sull'esercizio fisico nel trapianto polmonare, c'è bisogno di studi più numerosi per valutare gli outcome a lungo termine¹⁶.
- Il trattamento dovrebbe essere personalizzato ed adattato il più possibile alle condizioni cliniche mutevoli proprie di questa fase di malattia⁵⁰.
- La valutazione clinica del paziente pediatrico candidato a trapianto dovrebbe includere la valutazione posturale, l'escursione articolare, la forza muscolare e lo sviluppo motorio appropriato per l'età¹³².
- Ad oggi non esiste un test ideale per valutare la tolleranza alle sforzo nei bambini con grave patologia polmonare. Il 6MWT è il test più utilizzato nei centri trapianto pediatrici; c'è necessità di ulteriori studi per valutare la sensibilità del test rispetto alla predittività di sopravvivenza¹⁷.
- Si raccomanda una valutazione psicologica del ricevente di trapianto polmonare. Tramite colloquio clinico psicologico con il paziente e i genitori per valutare la comprensione dell'informazione acquisita ed introdurre l'importanza dell'informazione per il figlio (se < 14 anni)¹³³.

8.2 Fisioterapia nel paziente in ECMO

A cura di Elena Balestri e Emilia Privitera

I pazienti in attesa di trapianto hanno un elevato rischio di rapido deterioramento della loro condizione clinica. Nonostante l'attenta allocazione degli organi, il tasso di mortalità per i pazienti in lista d'attesa con esacerbazioni acute allo stadio terminale rimane alto^{134,135}.

I pazienti con ipossiemia refrattaria o ipercapnia nonostante il supporto ventilatorio ottimale e la gestione medica aggiuntiva sono potenziali candidati per l'ECMO, come ponte all'intervento. Se il paziente è già in lista d'attesa e non si sono sviluppate condizioni che gli impediscono di rimanere in lista, l'ECMO è certamente indicato¹³⁶.

L'ECMO, quale "tecnica ponte" per il trapianto polmonare, è storicamente associato a elevate morbilità e mortalità, il rischio di complicanze è poi aumentato da debolezza e decondizionamento, secondari all'immobilità e al quadro clinico critico, tipico del periodo pre-trapianto; l'evoluzione tecnologica ha però permesso una riduzione delle complicanze indotte con un miglioramento degli outcome peri e post operatori¹³⁷.

L'ECMO non è considerata una cura, ma un supporto vitale che permette una stabilizzazione del paziente, in questo caso in attesa dell'organo, vicariando la funzione polmonare di ossigenazione e decarbossilazione o quella cardiaca.

Esistono essenzialmente due tipologie di ECMO; l'ECMO-VV (veno-venosa) che permette di sostenere la funzione polmonare tramite ossigenazione e ventilazione del sangue, e l'ECMO-VA (veno-arteriosa) che permette sia di sostenere la funzione polmonare (come nella forma VV) che di sostituire la funzione della pompa cardiaca. I pazienti con indicazioni per il supporto ECMO che hanno anche un'elevata resistenza vascolare polmonare o disfunzione cardiaca necessiteranno del supporto VA ECMO. Sono disponibili altre tecnologie di supporto vitale extracorporeo per raggiungere obiettivi specifici in termini di decarbossilazione, ossigenazione e supporto emodinamico (ECCO 2 R, Novalung).

Sostanzialmente il dispositivo originale è costituito da una pompa rotativa centrifuga, di cui si può regolare la velocità, un ossigenatore a membrana (per il controllo dell'O₂ e dell'anidride carbonica), un riscaldatore di sangue (per il controllo della temperatura del paziente), ed una cannulazione periferica¹³⁸.

Una strategia comune consiste nell'utilizzare la cannulazione femorale per il deflusso e la vena femorale, la vena giugulare interna o la vena succlavia per l'afflusso.

Per i pazienti che necessitano di un supporto prolungato l'utilizzo di cannule bicavali a doppio lume denominate Avalon, che permettono l'afflusso e l'efflusso del sangue attraverso un singolo sito, potrebbero rappresentare la scelta migliore con riduzione di sanguinamenti e infezioni ed una maggiore possibilità di mobilizzazione¹³⁹.

La vena giugulare interna rappresenta il sito più comune di cannulazione; essa facilita e riduce i possibili ostacoli del recupero della mobilità, dentro e fuori dal letto, rispetto ai pazienti con sito di cannulazione femoro-femorale anche se uno studio recente sottolinea la sicurezza e l'efficacia della mobilizzazione e fisioterapia precoce in pazienti sottoposti ad ECMO con sito di cannulazione (V-V) e (V-A) femoro-femorale¹⁴⁰.

La complicanza maggiore nella quale può incorrere il paziente in ECMO è il sanguinamento; seguono le complicanze tromboemboliche, settiche e infiammatorie multi organo. Frequentemente si ritrovano miopatie più o meno estese ed il decondizionamento fisico è caratteristica comune. Inoltre, durante la mobilizzazione di un paziente in ECMO, il principale fattore di rischio aggiuntivo è rappresentato dalla dislocazione delle cannule. In letteratura vengono citati pochi eventi avversi legati alla mobilizzazione del paziente in ECMO; la mobilizzazione attiva e passiva risulta sicura se effettuata da un team esperto che si

occupa del controllo dei parametri prima, durante e dopo il trattamento¹⁴¹.

- Il trattamento può prolungarsi anche per alcune settimane e sebbene non vi siano limiti di tempo specifici per il supporto ECMO, in genere quattordici giorni rappresentano il limite superiore prima che si osservi un peggioramento dello stato clinico. Nel raro caso di recupero della funzione, le prove di svezzamento dall'ECMO possono essere utilizzate per valutare la capacità del paziente di mantenere una stabilità clinica ed emodinamica¹⁴².
- Tra i fattori che influenzano positivamente la sopravvivenza post-trapianto nei pazienti con supporto ECMO vi sono la NIV e la possibilità di partecipare a un programma di riabilitazione, mentre tra i fattori che influenzano negativamente vi è la immobilità prolungata¹⁴³.
- Vi è evidenza che un programma di riabilitazione attiva nei pazienti in trattamento con ECMO, seguito da un team multidisciplinare di terapia intensiva e uno specialista ECMO (di solito è un perfusionista e / o fisioterapista addestrato in ECMO) che lavora a stretto contatto con i chirurghi trapiantologici e pneumologi, offra dei risultati vantaggiosi nonostante un investimento in risorse umane importante^{144,145,146}.
- Molteplici sono gli aspetti da considerare prima di intraprendere la riabilitazione in ECMO: il recupero della deambulazione, la necessità di disostruzione e la possibilità di mantenere l'alimentazione orale, ma certo è che è questa ultima che rende più rapido il recupero nel post-trapianto^{147,120}.
- Il programma di riabilitazione deve essere necessariamente progressivo. Non ci sono esercizi specifici, ma solo quelli che il paziente riesce a svolgere per preservare la funzionalità: dalla mobilizzazione attiva delle principali articolazioni al rinforzo muscolare (anche con l'ausilio dell'elettrostimolazione), acquisire gradualmente la posizione seduta procedendo poi con la posizione seduta al bordo del letto ed eventualmente alla stazione eretta e alla deambulazione assistita^{148,149,150}. Tutti gli interventi hanno come razionale la prevenzione dei problemi legati all'immobilità a letto, il miglioramento delle capacità funzionali e degli aspetti psicologici.
- La fisioterapia respiratoria, nonostante la mancanza di aspetti specifici riguardo a questo tipo di trattamento in termini di durata, intensità, tipo, frequenza, riveste un importante ruolo per facilitare la clearance bronchiale, ridurre il rischio di polmonite associata alla ventilazione meccanica, aumentare la compliance statica del polmone, prevenire l'insorgenza delle atelettasie preservando così la funzione polmonare nei pazienti in ECMO^{149,150}.
- Spesso il supporto del ventilatore è ancora necessario per mantenere la sufficiente ossigenazione, per questo possono essere usate strategie di NIV^{135,142,151}; in alternativa, dopo una attenta valutazione e condivisione con il team, possono essere utilizzati sistemi di ossigenazione che prevedano utilizzo di pressione positiva (es CPAP, HFNC).
- E' necessario ottimizzare la terapia aerosolica, con il confronto diretto con i medici di riferimento per la scelta del farmaco, utilizzando dispositivi che consentano la miglior deposizione e che siano compatibili con la possibilità di assunzione.
- L'approccio multidisciplinare è importante al fine di scegliere gli obiettivi del programma riabilitativo, conoscere i rischi e i benefici attivando i ruoli e le responsabilità¹⁵².

9. Bibliografia

1. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros*. 2019. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.002
2. De Meester J, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: Life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Hear Lung Transplant*. 2001. doi:10.1016/S1053-2498(01)00241-8
3. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Heart Lung*. 1998. doi:10.1016/S0147-9563(98)90033-4
4. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros*. 2019;18(3):321-333. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.002
5. Martin C, Hamard C, Kanaan R, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros*. 2016. doi:10.1016/j.jcf.2015.09.002
6. Braun AT, Dasenbrook EC, Shah AS, Orens JB, Merlo CA. Impact of lung allocation score on survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. In: *Journal of Heart and Lung Transplantation*. ; 2015. doi:10.1016/j.healun.2015.05.020
7. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update-A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2006. doi:10.1016/j.healun.2006.03.011
8. Ramos KJ, Somayaji R, Lease ED, Goss CH, Aitken ML. Cystic fibrosis physicians' perspectives on the timing of referral for lung transplant evaluation: A survey of physicians in the United States. *BMC Pulm Med*. 2017. doi:10.1186/s12890-017-0367-9
9. Nosotti M, Dell'Amore A, Diso D, et al. Selection of Candidates for Lung Transplantation: The First Italian Consensus Statement. *Transplant Proc*. 2017. doi:10.1016/j.transproceed.2017.02.026
10. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2015. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
11. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01276.x
12. <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/professional-education/lung-allocation-system/>.
13. Oelberg DA, Systrom DM, Markowitz DH, et al. Exercise performance in cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation. *J Hear LUNG Transplant*. 1998.
14. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, et al. Practical guidelines: Lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med*. 2014. doi:10.1155/2014/621342
15. Mathur S, Hornblower E, Levy RD. Exercise training before and after lung transplantation. *Phys Sportsmed*. 2009. doi:10.3810/psm.2009.10.1732
16. Wickerson L, Rozenberg D, Janaudis-Ferreira T, et al. Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. *World J Transplant*. 2016. doi:10.5500/wjt.v6.i3.517
17. Radtke T, Faro A, Wong J, Boehler A, Benden C. Exercise testing in pediatric lung transplant candidates with cystic fibrosis. *Pediatr Transplant*. 2011. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01471.x
18. Tantisira KG, Systrom DM, Ginns LC. An elevated Breathing Reserve Index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with Cystic Fibrosis awaiting Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. doi:10.1164/rccm.2105090
19. Hebestreit H, Arets HGM, Aurora P, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration*. 2015. doi:10.1159/000439057
20. Hebestreit H, Kieser S, Rüdiger S, et al. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2006. doi:10.1183/09031936.06.00128605
21. Lands LC, Heigenhauser GJF, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci*. 2015. doi:10.1042/cs0830391
22. Godfrey S, Mearns M. Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1971. doi:10.1136/adc.46.246.144
23. Hebestreit H, Kieser S, Junge S, et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2010. doi:10.1183/09031936.00062409

24. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Paul K, Hüls G. Effects of an exercise program in children with cystic fibrosis: Are there differences between females and males? *J Pediatr*. 2011. doi:10.1016/j.jpeds.2010.07.033
25. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The Prognostic Value of Exercise Testing in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2010. doi:10.1056/nejm199212173272504
26. Klijn PHC, Van Der Net J, Kimpen JL, Helders PJM, Van Der Ent CK. Longitudinal Determinants of Peak Aerobic Performance in Children with Cystic Fibrosis. *Chest*. 2003. doi:10.1378/chest.124.6.2215
27. Robinson PD, Cooper P, Van Asperen P, Fitzgerald D, Selvadurai H. Using index of ventilation to assess response to treatment for acute pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009. doi:10.1002/ppul.20956
28. Gottlieb J, Mattner F, Weissbrodt H, et al. Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2009. doi:10.1016/j.rmed.2008.11.015
29. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009. doi:10.1136/thx.2008.104711
30. Mainz JG, Hentschel J, Schien C, et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012. doi:10.1016/j.jcf.2011.10.009
31. Yankaskas JR, Mallory GB. Lung transplantation in cystic fibrosis: Consensus conference statement. *Chest*. 1998. doi:10.1378/chest.113.1.217
32. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: A 10-year experience. *Transplantation*. 2004. doi:10.1097/01.TP.0000100467.74330.49
33. Dosanjh A, Lakhani S, Elashoff D, Chin C, Hsu V, Hilman B. A comparison of microbiologic flora of the sinuses and airway among cystic fibrosis patients with maxillary antrastomies. *Pediatr Transplant*. 2000. doi:10.1034/j.1399-3046.2000.00114.x
34. Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013. doi:10.1016/S1569-1993(13)00150-1
35. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012. doi:10.4193/Rhino50E2
36. Boek WM, Keleş N, Graamans K, Huizing EH. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope*. 1999. doi:10.1097/00005537-199903000-00010
37. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: A randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007. doi:10.1001/archotol.133.11.1115
38. Cohen NA, Chiu AG, Palmer JN, et al. Baby Shampoo Nasal Irrigations for the Symptomatic Post-functional Endoscopic Sinus Surgery Patient. *Am J Rhinol*. 2008. doi:10.2500/ajr.2008.22.3122
39. Isaacs S, Fakhri S, Luong A, Whited C, Citardi MJ. The effect of dilute baby shampoo on nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am J Rhinol Allergy*. 2011. doi:10.2500/ajra.2011.25.3583
40. Toutain-Kidd CM, Kadivar SC, Bramante CT, Bobin SA, Zegans ME. Polysorbate 80 inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and its cleavage by the secreted lipase LipA. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. doi:10.1128/AAC.00500-08
41. Mainz JG, Schien C, Schiller I, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros*. 2014. doi:10.1016/j.jcf.2014.02.005
42. B. F. Il lavaggio nasale: aspetti pratici. *Riv Ital di Fisioter e Riabil Respir*. 2007;3:18-24.
43. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010. doi:10.4193/Rhino09.178
44. Karosi T, Sziklai I, Csomor P. Low-frequency ultrasound for biofilm disruption in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: In vitro pilot study. *Laryngoscope*. 2013. doi:10.1002/lary.23633
45. St. Martin MB, Hitzman CJ, Wiedmann TS, Rimell FL. Deposition of Aerosolized Particles in the Maxillary Sinuses before and after Endoscopic Sinus Surgery. *Am J Rhinol*. 2007. doi:10.2500/ajr.2007.21.2963
46. Möller W, Saba GK, Häussinger K, Becker S, Keller M, Schuschnig U. Nasally inhaled pulsating aerosols: Lung, sinus and nose deposition. *Rhinology*. 2011. doi:10.4193/Rhino10.268
47. Carta F, Gambazza S, Brivio A. WS08.1 Aerosol delivery practice in Italian cystic fibrosis centres – a national survey. *J Cyst Fibros*. 2015. doi:10.1016/s1569-1993(15)30045-x
48. Kesser KC, Geller DE. New Aerosol Delivery Devices for Cystic Fibrosis. *Respir Care*. 2010. doi:10.4187/002013209790983250
49. https://www.sifc.it/sites/default/files/FKT_AEROSOLTERAPIA-Guenza.pdf.
50. Button BM, Wilson C, Dentice R, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology*. 2016. doi:10.1111/resp.12764

51. Laube BL, Jashnani R, Dalby RN, Zeitlin PL. Targeting aerosol deposition in patients with cystic fibrosis: Effects of alterations in particle size and inspiratory flow rate. *Chest*. 2000. doi:10.1378/chest.118.4.1069
52. McCormack P, McNamara PS, Southern KW. A randomised controlled trial of breathing modes for adaptive aerosol delivery in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011. doi:10.1016/j.jcf.2011.04.006
53. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis.
54. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR. European respiratory society guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001. doi:10.1183/09031936.01.00220001
55. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009. doi:10.1016/j.jcf.2009.04.005
56. Hess D, Myers T, Rau J. *A Guide To Aerosol Delivery Devices.*; 2007. doi:10.1016/j.polymer.2014.10.006
57. <https://www.sifc.it/contenuti/orizzonti-fc-volume-14-n%C2%B01-2017>.
58. Dentice RL, Eberl S, Verschuer J, Bye PT, Elkins MR. Does body position during inhalation of a nebulised aerosol influence the pattern of deposition in adults with and without cystic fibrosis (CF)? *J Cyst Fibros*. 2010. doi:10.1016/s1569-1993(10)60287-1
59. Peter J, Mogayzel J, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. doi:10.1164/rccm.200705-664OC
60. Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, et al. Home-use nebulizers: A potential primary source of Burkholderia cepacia and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 1996.
61. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, et al. Infection {Prevention} and {Control} {Guideline} for {Cystic} {Fibrosis}: 2013 {Update}. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014. doi:10.1086/676882
62. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. *Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis – 3rd Edition*.
63. O'Malley CA. Device Cleaning and Infection Control in Aerosol Therapy. *Respir Care*. 2015. doi:10.4187/respcare.03513
64. Van Der Schans CP, Postma DS, Koëter GH, Rubin BK. Physiotherapy and bronchial mucus transport. *Eur Respir J*. 1999. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.13f37.x
65. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. doi:10.1002/14651858.CD011231.pub2
66. Prasad SA, Tannenbaum EL MC. Physiotherapy in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2000;93(38):27-36.
67. Williams MT. Chest physiotherapy and cystic fibrosis: Why is the most effective form of treatment still unclear? *Chest*. 1994. doi:10.1378/chest.106.6.1872
68. Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. doi:10.1002/14651858.CD001401.pub3
69. Robinson PD. Cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(3):237-241.
70. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton MT, Wilson JW. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax*. 2003. doi:10.1136/thorax.58.10.880
71. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011. doi:10.1016/S1569-1993(11)60007-6
72. Rodriguez Hortal MC, Hedborg A, Biguet G, Nygren-Bonnier M. Experience of using non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis—A qualitative study. *Physiother Theory Pract*. 2018. doi:10.1080/09593985.2017.1400137
73. Williams MT, Parsons DW, Frick RA, et al. Acute respiratory infection in patients with cystic fibrosis with mild pulmonary impairment: Comparison of two physiotherapy regimens. *Aust J Physiother*. 2001. doi:10.1016/S0004-9514(14)60270-1
74. International Physiotherapy Group/Cystic Fibrosis, McIlwaine M VGF. Physiotherapy in the Treatment of Cystic Fibrosis, 4th edition. 2009.
75. McIlwaine M, Button B, Dwan K. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. doi:10.1002/14651858.CD003147.pub4
76. Kendrick AH. Airway clearance techniques in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2006. doi:10.1183/09031936.06.00046706
77. Fauroux B, Boule M, Lofaso F, et al. Chest Physiotherapy in Cystic Fibrosis: Improved Tolerance With Nasal Pressure Support Ventilation. *Pediatrics*. 2004. doi:10.1542/peds.103.3.e32
78. Mckoy NA, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ; 2012. doi:10.1002/14651858.cd007862.pub3
79. Cecins NM, Jenkins SC, Pengelley J, Ryan G. The active cycle of breathing techniques - To tip of not to tip? *Respir Med*. 1999. doi:10.1016/S0954-6111(99)90107-5

80. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Phelan PD, Olinsky A. Postural drainage and gastro-oesophageal reflux in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1997. doi:10.1136/adc.76.2.148
81. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Phelan PD. Postural drainage in cystic fibrosis: Is there a link with gastro- oesophageal reflux? *J Paediatr Child Health*. 1998. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00236.x
82. McDonnell T, McNicholas WT FM. Hypoxaemia during chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci*. 1986;55(10):345-348.
83. Pryor JA, Webber BA, Hodson ME, Batten JC. Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis. *Br Med J*. 1979. doi:10.1136/bmj.2.6187.417
84. Agostini P, Knowles N. Autogenic drainage: the technique, physiological basis and evidence. *Physiotherapy*. 2007. doi:10.1016/j.physio.2006.07.005
85. McCormack P, Burnham P, Southern KW. A systematic Cochrane Review of autogenic drainage (AD) for airway clearance in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2018. doi:10.1016/j.prrv.2018.06.002
86. Giles DR, Wagener JS, Accurso FJ, Butler-Simon N. Short-term effects of postural drainage with clapping vs autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1995. doi:10.1378/chest.108.4.952
87. App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: Flutter vs autogenic drainage. *Chest*. 1998. doi:10.1378/chest.114.1.171
88. Miller S, Hall DO, Clayton CB, Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax*. 2008. doi:10.1136/thx.50.2.165
89. McIlwaine M, Wong LT, Chilvers M, Davidson GF. Long-term comparative trial of two different physiotherapy techniques; postural drainage with percussion and autogenic drainage, in the treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010. doi:10.1002/ppul.21247
90. Groth S, Stafanger G, Dirksen H, Andersen J, Falk M, Kelstrup M. POSITIVE EXPIRATORY PRESSURE (PEP-MASK) PHYSIOTHERAPY IMPROVES VENTILATION AND REDUCES VOLUME OF TRAPPED GAS IN CYSTIC FIBROSIS. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1985.
91. Rubin BK. Designing clinical trials to evaluate mucus clearance therapy. *Respir Care*. 2007.
92. Gambazza S, Zuffo S. CPAP in Cystic Fibrosis: Is It Time to Surrender Yet? *Respir Care*. 2013. doi:10.4187/respcare.02655
93. Placidi G, Cornacchia M, Polese G, Zanolla L, Assael BM, Braggion C. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respir Care*. 2006.
94. RD B, JM H, CB D. Mask CPAP: state of the art. *Respir Care*. 1985;30(10):846-857.
95. Regnis JA, Piper AJ, Henke KG, Parker S, Bye PTP, Sullivan CE. Benefits of nocturnal nasal CPAP in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1994. doi:10.1378/chest.106.6.1717
96. Puchelle E, Bajolet O, Abély M. Airway mucus in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2002. doi:10.1016/S1526-0550(02)00005-7
97. Flight WG, Shaw J, Johnson S, et al. Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis - Experience over two decades. *J Cyst Fibros*. 2012. doi:10.1016/j.jcf.2011.11.006
98. Hansen LG, Warwick WJ. High-frequency chest compression system to aid in clearance of mucus from the lung. *Biomed Instrum Technol*. 1990.
99. Fink JB, Mahlmeister MJ. High-frequency oscillation of the airway and chest wall. *Respir Care*. 2002.
100. McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, et al. Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax*. 2013. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202915
101. Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care*. 2003.
102. Di Battista N et al. *La Ventilazione Meccanica Non Invasiva per Il Medico d'urgenza*.; 2010.
103. G O, Criner GJ. Mechanical ventilation as a bridge to lung transplantation. *J Hear Lung Transpl*. 1999;18(3):255-265.
104. DF B, F D. Long-term management of patients with end-stage lung diseases. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(2):167-178.
105. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi:10.1002/14651858.CD002769.pub5
106. Milross MA, Piper AJ, Dwyer TJ, et al. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. *Respirology*. 2019. doi:10.1111/resp.13604

107. Katz ES. Cystic fibrosis and sleep. *Clin Chest Med*. 2014. doi:10.1016/j.ccm.2014.06.005
108. Moran F, JM B, AJ P. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. doi:10.1002/14651858.CD002769.pub3
109. Menadue C, Alison JA, Piper AJ, Flunt D, Ellis ER. Non-invasive ventilation during arm exercise and ground walking in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Respirology*. 2009. doi:10.1111/j.1440-1843.2008.01449.x
110. Van't Hul A, Kwakkel G, Gosselink R. The acute effects of noninvasive ventilatory support during exercise on exercise endurance and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002. doi:10.1097/00008483-200207000-00013
111. Dyer F, Flude L, Bazari F, et al. Non-invasive ventilation (NIV) as an aid to rehabilitation in acute respiratory disease. *BMC Pulm Med*. 2011. doi:10.1186/1471-2466-11-58
112. Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. doi:10.1002/14651858.CD002768.pub2
113. Klijn PHC, Oudshoorn A, Van Der Ent CK, Van Der Net J, Kimpfen JL, Helders PJM. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: A randomized controlled study. *Chest*. 2004. doi:10.1378/chest.125.4.1299
114. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J*. 2011. doi:10.1183/09031936.00192510
115. Rand S, Prasad SA. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev Respir Med*. 2012. doi:10.1586/ers.12.19
116. Cerny FJ, Cropp GJA, Bye MR. Hospital Therapy Improves Exercise Tolerance and Lung Function in Cystic Fibrosis. *Am J Dis Child*. 1984. doi:10.1001/archpedi.1984.02140410039013
117. Li M, Mathur S, Chowdhury NA, Helm D, Singer LG. Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *J Hear Lung Transplant*. 2013. doi:10.1016/j.healun.2013.04.002
118. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1997.
119. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Beneke R. Interval exercise training in cystic fibrosis - Effects on exercise capacity in severely affected adults. *J Cyst Fibros*. 2014. doi:10.1016/j.jcf.2013.06.005
120. Rehder KJ, Turner DA, Hartwig MG, et al. Active rehabilitation during extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Respir Care*. 2013. doi:10.4187/respcare.02155
121. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2009. doi:10.1249/MSS.0b013e31890eb86
122. ME D, CS H, AK W. A practical approach to oxygen therapy in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1989;91(34):30-39.
123. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. doi:10.1002/14651858.CD003884.pub4
124. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society guidelines for Home Oxygen use in adults. *Thorax*. 2015. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206865
125. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax*. 2008. doi:10.1136/thx.2008.102947
126. Zhang J, Lin L, Pan K, Zhou J, Huang X. High-flow nasal cannula therapy for adult patients. *J Int Med Res*. 2016. doi:10.1177/0300060516664621
127. Peters SG, Holets SR, Gay PC. Nasal High Flow Oxygen Therapy in Do-Not-Intubate Patients With Hypoxemic Respiratory Distress. *Respir Care*. 2012. doi:10.4187/respcare.01887
128. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: A prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011. doi:10.1007/s00134-011-2354-6
129. Rea H, McAuley S, Jayaram L, et al. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease. *Respir Med*. 2010. doi:10.1016/j.rmed.2009.12.016
130. Hasani A, Chapman TH, McCool D, Smith RE, Dilworth JP, Agnew JE. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2008. doi:10.1177/1479972307087190
131. Goteraa C, Díaz Lobato S, Pinto T, Winck JC. Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Rev Port Pneumol*. 2013. doi:10.1016/j.rppnen.2013.03.006
132. SC S. Pediatric Lung Transplantation. *Respir Care*. 2017;62(6):776-798.
133. Protocollo per il trapianto polmonare. Area psicologica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma). 2018.
134. Biscotti M, Gannon WD, Agerstrand C, et al. Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Lung Transplantation: A 9-Year Experience. *Ann Thorac Surg*. 2017. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.11.056
135. Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, et al. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support. *Intensive Care Med*. 2012. doi:10.1007/s00134-012-2551-y

136. Rajagopal K, Hoepfer MM. State of the Art: Bridging to lung transplantation using artificial organ support technologies. *J Hear Lung Transplant*. 2016. doi:10.1016/j.healun.2016.10.005
137. D A, D B. Novel Uses of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults. *Clin Chest Med*. 2015;36(3):373-384.
138. PH K, CM M. *Tecniche Di Circolazione Extracorporea*. (Clueb, ed.); 2005.
139. Tulman DB, Stawicki SPA, Whitson BA, et al. Venovenous ECMO: A synopsis of nine key potential challenges, considerations, and controversies. *BMC Anesthesiol*. 2014. doi:10.1186/1471-2253-14-65
140. Wells CL, Forrester J, Vogel J, Rector R, Tabatabai A, Herr D. Safety and Feasibility of Early Physical Therapy for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenator: University of Maryland Medical Center Experience. *Crit Care Med*. 2018. doi:10.1097/CCM.0000000000002770
141. Polastri M, Loforte A, Dell'Amore A, Nava S. Physiotherapy for Patients on Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Physiother Res Int*. 2016. doi:10.1002/pri.1644
142. Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Müller T, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care*. 2012. doi:10.1097/MCC.0b013e32834ef412
143. Loor G, Simpson L, Parulekar A. Bridging to lung transplantation with extracorporeal circulatory support: When or when not? *J Thorac Dis*. 2017. doi:10.21037/jtd.2017.08.117
144. Turner DA, Cheifetz IM, Rehder KJ, et al. Active rehabilitation and physical therapy during extracorporeal membrane oxygenation while awaiting lung transplantation: A practical approach. *Crit Care Med*. 2011. doi:10.1097/CCM.0b013e3182282bbe
145. Bain JC, Turner DA, Rehder KJ, et al. Economic Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation With and Without Ambulation as a Bridge to Lung Transplantation. *Respir Care*. 2016. doi:10.4187/respcare.03729
146. Lehr CJ, Zaas DW, Cheifetz IM, Turner DA. Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: Walking while waiting. *Chest*. 2015. doi:10.1378/chest.14-2188
147. Hayes D, Kukreja J, Tobias JD, Ballard HO, Hoopes CW. Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012. doi:10.1016/j.jcf.2011.07.009
148. Fiddler H, Williams N. ECMO a physiotherapy perspective. *Physiotherapy*. 2000. doi:10.1016/S0031-9406(05)60965-0
149. Cork G, Barrett N, Ntoumenopoulos G. Justification for chest physiotherapy during ultra-protective lung ventilation and extra-corporeal membrane oxygenation: A case study. *Physiother Res Int*. 2014. doi:10.1002/pri.1563
150. Eden A, Purkiss C, Cork G, et al. In-patient physiotherapy for adults on venovenous extracorporeal membrane oxygenation – United Kingdom ECMO Physiotherapy Network: A consensus agreement for best practice. *J Intensive Care Soc*. 2017. doi:10.1177/1751143717705801
151. Mangi AA, Mason DP, Yun JJ, Murthy SC, Pettersson GB. Bridge to lung transplantation using short-term ambulatory extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.02.029
152. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care*. 2014. doi:10.1186/s13054-014-0658-y