

Ossigenoterapia ad alto flusso nelle bronchioliti: meglio tardi che mai. Un RCT multicentrico

Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, et al.

A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis

N Engl J Med 2018;378:1121-31

Un RCT in cieco multicentrico australiano ha arruolato 1.638 bambini con bronchiolite e ha misurato l'efficacia della terapia con ossigeno ad alto flusso vs ossigenoterapia standard con nasocannula rilevando un minore insuccesso terapeutico della prima (12% vs 23%) con un numero da trattare per prevenire un caso di intensificazione delle cure pari a 9. L'uso degli alti flussi in pazienti ricoverati per bronchiolite in ambiente non intensivo è efficace, sicuro e non è gravato da maggiori effetti collaterali o complicanze rispetto alla terapia standard. Tuttavia l'efficacia clinica non ha migliorato i tempi di degenza ospedaliera.

High flow oxygen therapy in bronchiolitis: better late than never. A multicentric RCT

A multicentre, Australian RCT enrolled 1.638 children with bronchiolitis and measured the efficacy of high-flow oxygen therapy vs. standard nasocannula oxygen therapy, with a lower therapeutic failure of the former (12% vs 23%) with a number to be treated for to prevent a case of cures being analyzed of 9. The use of high flows in patients admitted for bronchiolitis in a non-intensive setting is effective, safe and is not burdened by greater side effects or complications compared to standard therapy. However, clinical efficacy did not improve hospital stay times.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare mediante uno studio controllato, randomizzato e multicentrico l'efficacia dell'ossigenoterapia ad alto flusso (**Box**) iniziata precocemente in bambini con bronchiolite ossigeno-dipendente.

Popolazione

Bambini di età inferiore a 12 mesi con bronchiolite e necessità di ossigenoterapia ricoverati in Pronto Soccorso o in Reparti di Pediatria generale in Australia e Nuova Zelanda (17 ospedali terziari e regionali).

Criteri di esclusione: situazione clinica critica richiedente immediato supporto respiratorio con ricovero in Terapia Intensiva, cardiopatie cianogene, fratture della base cranica, ostruzione delle prime vie respiratorie, malformazioni cranio-facciali, ossigenoterapia in corso a domicilio.

Intervento

739 bambini sono stati randomizzati a ricevere ossigeno riscaldato e umidificato ad alto flusso (2 litri per kg di peso al minuto). In caso di fallimento terapeutico i bambini venivano trasferiti in ambiente intensivo.

Controllo

733 bambini sono stati randomizzati a ricevere ossigenoterapia standard tramite nasocannula. In caso di fallimento terapeutico i bambini del gruppo di controllo venivano trasferiti verso l'alto flusso.

Outcome/Esiti

Esito primario: intensificazione delle cure dovute al fallimento della terapia, definito dalla presenza di almeno 3 dei seguenti criteri clinici: tachicardia o tachipnea persistenti, ipossiemia (definita come necessità di FiO₂ > 40% nel gruppo di trattamento o > 2 l/min nel gruppo di controllo), attivazione del sistema di allerta precoce all'interno dell'ospedale con revisione medica e intensificazione della cura.

Esiti secondari: la durata dell'ospedalizzazione e dell'ossigenoterapia, la percentuale di trasferimento in ambiente intensivo e la durata del ricovero in terapia intensiva, la necessità di intubazione, la comparsa di eventi avversi.

Tempo

L'arruolamento è avvenuto tra l'ottobre 2013 e l'agosto 2016.

Risultati principali

1.638 bambini arruolati, ma l'analisi ha incluso 1.472 bambini di cui si disponeva del consenso a trattare i dati. La percentuale di soggetti con fallimento terapeutico era del 12% (87 su 739) nel gruppo ad alto flusso e del 23% (167 su 733) nel gruppo controllo (differenza di rischio: - 11 punti percentuali; IC 95% - 15, -7; p<0.001), con un numero da trattare (NNT) per prevenire un caso di intensificazione delle cure pari a 9 (IC 95% 7, 14). Non sono state osservate differenze negli esiti secondari considerati. La necessità di intensificazione delle cure è stata indipendente dall'età. Nessuna differenza significativa negli outcome è stata osservata in base alla presenza o meno di RSV, alla storia di prematurità o pregresse ospedalizzazioni. In entrambi i gruppi

si è verificato un caso di pneumotorace non drenato (<1% dei bambini); in nessuno dei due gruppi sono stati osservati eventi a rischio di vita, necessità di intubazione in urgenza o arresto cardiaco. Dei 167 bambini del gruppo controllo con fallimento terapeutico, 102 (61%) hanno risposto alla terapia con alti flussi. I bambini intubati in totale sono stati 12, 8 nel gruppo intervento e 4 nel gruppo controllo.

Conclusioni

Fra i bambini con bronchiolite curati in ambiente non intensivo quelli che ricevevano ossigeno-terapia ad alti flussi avevano una significativa minor necessità di intensificazione della cura dovuta a fallimento terapeutico rispetto a chi veniva trattato con ossigeno-terapia standard.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane del 2014 (basata su un singolo RCT su soli 19 pazienti) conclude che gli alti flussi sono una terapia fattibile e ben tollerata nei bambini con bronchiolite, anche se sono necessari ulteriori studi per definirne l'efficacia [1]. Una seconda revisione del 2015 sull'uso della CPAP e degli alti flussi nel trattamento della bronchiolite conclude segnalando evidenze conflittuali e indicando la necessità di studi rigorosi di conferma: dagli studi osservazionali sembrerebbe infatti che CPAP e alti flussi riducano la necessità di cure intensive ma tali dati non erano confermati dagli RCT disponibili. In particolare sono stati analizzati 6 studi osservazionali (236 bambini) di cui solo 2 condotti in ambiente non intensivistico e 2 RCT (93 bambini) condotti in ambito pediatrico. Nella maggior parte degli studi analizzati gli endpoint non erano comunque clinici (necessità di intubazione, durata della degenza o dell'ossigenoterapia, etc.), ma prevalentemente parametri ventilatori ed emogasanalitici [2]. Successivamente alle revisioni citate è stato pubblicato un singolo RCT sull'uso degli alti flussi vs ossigenoterapia standard nei bambini con bronchiolite. Sono stati randomizzati 202 bambini di età inferiore ai 24 mesi (84% dei quali sotto l'anno di vita) ricoverati in reparto pediatrico con dimostrazione generale di sicurezza ed efficacia degli alti flussi e capacità di tale terapia nel ridurre l'accesso alle terapie intensive (con riduzione dei costi) qualora usati come terapia di salvataggio in pazienti precedentemente trattati con ossigeno in nasocannula. La terapia con alti flussi tuttavia non è risultata più efficace della terapia standard nel ridurre la durata di malattia (endpoint primario: durata dell'ossigeno-dipendenza) [3]. Le linee guida attualmente disponibili non prevedono l'uso degli alti flussi nel trattamento della bronchiolite. In particolare le linee guida francesi del 2013 e quelle americane del 2014 non fanno alcun cenno in proposito; le linee guida finlandesi del 2016 accennano alla possibilità che l'uso degli alti flussi possa ridurre il tasso di intubazione in questi pazienti [4-6].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio dimostra su ampia casistica che l'uso degli alti flussi in pazienti ricoverati per bronchiolite in ambiente non intensivo è efficace, sicuro e non è gravato dalla comparsa di gravi effetti collaterali né da una maggior incidenza di complicanze rispetto alla ossigenoterapia standard con naso cannula.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: i bambini sono stati correttamente assegnati ai due gruppi tramite un appropriato processo di randomizzazione con caratteristiche sovrapponibili. Non è stato possibile condurre lo studio in cieco, vista la differente somministrazione di ossigeno tra i due gruppi ma tutti i ricercatori sono stati tenuti all'oscuro dei risultati fino alla fine dello studio. Dei 2.217 bambini eleggibili solo 1.638 sono stati arruolati (74%), non viene però specificato perché 1 bambino su 4 si sia perso (viene segnalata genericamente una "perdita di opportunità di arruolamento"). Aspetto criticabile dello studio è la possibilità di intensificazione delle cure, in base alla sola decisione medica, al di fuori dei criteri clinici predefiniti dal trial perché il numero dei bambini coinvolti è alto: 34% del totale (86 pazienti su 254, di cui 34 nel gruppo dell'alto flusso e 52 nel gruppo di controllo).

Esiti: gli esiti primari e secondari sono ben definiti. Alcuni dubbi nascono circa la rilevanza clinica dell'esito primario: se si valuta infatti la "necessità di intensificare le cure per fallimento terapeutico" si vede come la terapia con alti flussi sia effettivamente più efficace rispetto alla ossigenoterapia standard con nasocannula (12% dei trattati con alti flussi vs 23% del gruppo di controllo; $p<0.001$). Va però considerato che dei 167 pazienti del gruppo di controllo che ha necessitato una intensificazione delle cure il 61% ha risposto agli alti flussi senza un allungamento dei tempi di degenza, della durata dell'ossigenoterapia, e delle complicanze. Se considerassimo quindi come endpoint lo stesso passaggio clinico (fallimento degli alti flussi e necessità di cure intensive) i numeri sono sovrapponibili nei due gruppi: 12% del gruppo degli alti flussi vs 9% del gruppo di controllo ($p=0.08$). Nulla vieta pertanto di riservare gli alti flussi ai casi che hanno fallito la terapia standard o ai reparti più ricchi (che dispongono delle macchine per alti flussi per tutte le bronchioliti ricoverate in Pronto Soccorso e Reparto) sapendo due cose: 1) l'uso degli alti flussi è sicuro in questi contesti; 2) il loro uso "ritardato" non sembra peggiorare la prognosi. Interessante è notare che l'intensificazione delle cure (possibile anche solo su decisione medica, indipendentemente dai criteri predefiniti dal trial) è stata differente in entrambi i gruppi di trattamento negli ospedali di terzo livello (con disponibilità di cure intensive) rispetto agli ospedali di primo livello (14% vs 7% rispettivamente nel gruppo dell'alto flusso e 20% vs 28% rispettivamente nel gruppo di controllo; $p<0.001$). Il dato è comunque di difficile interpretazione.

Conflitto di interesse: non sono stati dichiarati conflitti di interesse. Lo studio è stato finanziato con fondi delle aziende ospedaliere e del servizio sanitario nazionale australiano.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile alla nostra popolazione.

Tipo di intervento: lo studio è trasferibile alla realtà italiana sia per la popolazione considerata sia per il tipo di intervento effettuato, peraltro già ampiamente in uso nei nostri Reparti di Pronto Soccorso e Pediatrie generali.

Box

Sistema di ossigenazione con “nasocannule ad alto flusso” (High-Flow Nasal Cannula) verso sistema di ventilazione non invasiva (Continuous Positive Airways Pressure)

La *Continuous Positive Airways Pressure (CPAP)* è un sistema di ventilazione non invasiva che applicando una pressione positiva per tutto il ciclo respiratorio, consente il progressivo reclutamento di alveoli, garantendo un grado di ossigenazione direttamente proporzionale alla pressione applicata. Questo sistema può essere non sempre ben tollerato, soprattutto a causa dei limiti legati al posizionamento, al fissaggio e ai traumi nasali della nasocannula. Negli ultimi 10 anni si è diffuso l'interesse verso l'impiego di un differente sistema di ossigenoterapia chiamato “nasocannule ad alto flusso” (*High-Flow Nasal Cannula, HFNC*) come forma alternativa di supporto respiratorio.

L'*HFNC* è un sistema di ossigenoterapia in grado di migliorare gli scambi gassosi e di ridurre il lavoro respiratorio in molte condizioni di insufficienza respiratoria del bambino e dell'adulto. Nell'*HFNC* si somministra, attraverso una nasocannula, una miscela di aria e ossigeno, riscaldata e umidificata, ad un flusso superiore rispetto al picco inspiratorio del paziente; questo sistema permette di ridurre lo spazio morto polmonare, facendo sì che la concentrazione di ossigeno (FiO_2) impostata sull'apparecchio sia quella effettivamente inalata dal paziente. L'umidificazione e il riscaldamento dell'aria inalata migliora il confort del paziente, con una riduzione della sensazione di bocca secca e dispnea che si ha con le nasocannule a basso flusso o con la maschera ad alto flusso. Inoltre questo sistema interferisce meno con l'alimentazione e con le manovre di accudimento dei genitori anche se risulta più rumoroso degli altri. Possibili effetti collaterali sono la distensione gastrica, un maggior rischio di pneumotorace/pneumomediastino e di infezioni da *Ralstonia spp* o da altri organismi gram-negativi. L'entità della pressione positiva generata dall'*HFNC* differisce in base alla fase del respiro, e le pressioni generate con l'*HFNC* sono comunque molto variabili tra individuo e individuo e all'interno dello stesso paziente; tuttavia in alcune condizioni, ad esempio come in uno studio fisiologico di Milési su bambini affetti da bronchiolite, l'*HFNC* ha generato pressioni positive sia in inspirazione che in espirazione, funzionando come una vera e propria CPAP. A differenza di quest'ultima, l'*HFNC* si può utilizzare facilmente anche nei reparti non intensivi, compresi i reparti di Pediatria, i Pronto Soccorso, durante il trasporto in ospedale o a domicilio in pazienti con insufficienza respiratoria cronica. I parametri da impostare si limitano al flusso e alla FiO_2 , anche se è necessario che, come raccomandato per la gestione del paziente in ventilazione non invasiva, il bambino sia monitorizzato (frequenza cardiaca, respiratoria e saturazione periferica d'ossigeno) in continuo durante il trattamento con *HFNC* e che vi siano professionisti in grado di gestire sia l'*HFNC* che l'insufficienza respiratoria stessa. Il rischio di fallimento dell'*HFNC*, definito come necessità di intubazione, varia dal 8% al 19% e raggiunge quasi il 30% se si considera il passaggio intermedio alla ventilazione non invasiva. In caso di iniziale insuccesso si possono intraprendere alcune azioni come modificare il flusso, aspirare le narici, posizionare un sondino nasogastrico o praticare aerosolterapia, ma se non c'è beneficio occorre avviare il paziente a un centro di cure più intensive [7-9].

1. Beggs S, Wong ZH, Kaul S et al. High flow nasal cannula therapy for infants with bronchitis (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD009609.
2. Sinha IP, McBride AKS, Smith R et al. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest* 2015;148:810-823.
3. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet* 2017;369:930-939.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-e1502.
5. Verstraete M, Cros P, Gouin M et al. Prise en charge de la bronchiolite aigue du nourrisson de moins de 1 an: actualisation et consensus medical au sein des hopitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). *Archives de Pediatrie* 2014;21:53-62.
6. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta paediatrica* 2016;105:44-49.

7. Cacciavellani R, Ciotti S, Gagliardi L. Cannule nasali ad alti flussi in neonati pretermine dopo estubazione. *Quaderni ACP* 2015;22(1):17-20.
8. Papoff P, Cicchetti R, Luciani S, et al. Ossigenoterapia ad alti flussi tramite nasocannule nel bambino con insufficienza respiratoria acuta: meccanismo d'azione e indicazioni d'uso. *Area Pediatrica* 2016;17(1):35-42
9. Milési C, Baleine J, Matecki S, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* 2013;39:1088-94.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzarotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Maretta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.