

## INDICE

<b>CAPITOLO 1: L' APPARATO RESPIRATORIO</b> .....	3
1.1 Introduzione e richiami di anatomia .....	3
1.2 Cenni di Fisiologia respiratoria .....	7
1.2.1 Meccanica respiratoria e ventilazione .....	7
<b>CAPITOLO 2: LA FIBROSI CISTICA</b> .....	9
2.1 Introduzione.....	9
2.2 Epidemiologia.....	11
2.3 Diagnosi.....	11
2.4 Trattamenti e cura.....	12
<b>CAPITOLO 3: STRATEGIE DI CLEARANCE BRONCHIALE</b> .....	15
3.1 Fisioterapia respiratoria.....	16
3.1.1 ACBT.....	16
3.1.2 Tecniche manuali (vibrazioni).....	18
3.1.3 ELTGOL.....	20
3.1.4 EDIC.....	23
3.1.5 Drenaggio autogeno.....	25
3.1.6 Pressione espiratoria positiva .....	28
<b>CAPITOLO 4: VENTILAZIONE NON INVASIVA (NIV) E OSSIGENOTERAPIA</b> .....	30
4.1 NIV per l'insufficienza respiratoria.....	32
4.2 NIV per l'ipoventilazione notturna.....	34
4.3 Ossigeno e NIV.....	34
4.4 Ossigenoterapia notturna .....	35
<b>CAPITOLO 5: STUDIO SPERIMENTALE</b> .....	38
5.1 Disegno dello studio .....	38
5.2 Obiettivo dello studio.....	39

5.3 Endpoint primario.....	39
5.4 Endpoint secondario .....	40
5.5 Popolazione .....	40
5.6 Criteri di inclusione.....	40
5.7 Criteri di esclusione.....	40
5.8 Materiali e metodi.....	40
5.9 Risultati.....	43
5.10 Discussione e conclusioni.....	48
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>51</b>

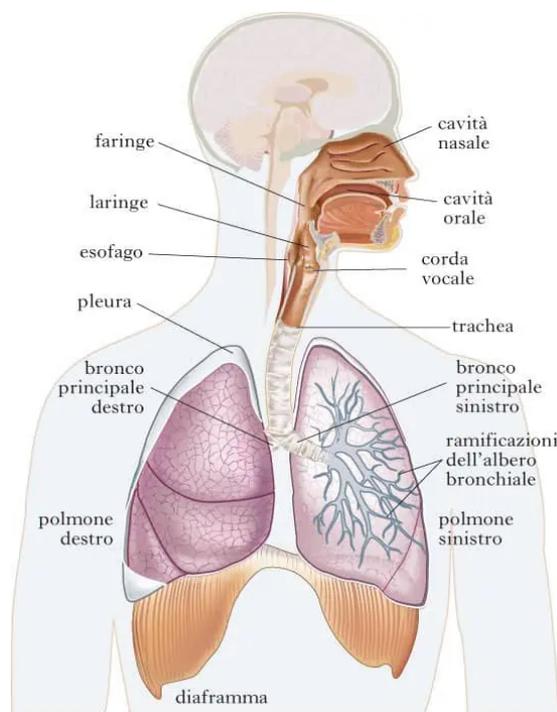
# CAPITOLO 1: L' APPARATO RESPIRATORIO

## 1.1 Introduzione e richiami di anatomia

L'apparato respiratorio è l'insieme degli organi e delle strutture che consentono gli scambi gassosi tra l'ambiente circostante e l'organismo umano.

È costituito dalle vie aeree e dai polmoni. Le vie aeree sono rappresentate dalle strutture anatomiche che consentono all'aria esterna di essere ritmicamente immessa o espulsa dai polmoni. Le vie aeree sono costituite da condotti mantenuti pervi per gran parte del loro decorso da uno scheletro osseo o cartilagineo, in modo da favorire il rapido passaggio dell'aria durante i movimenti respiratori. L'aria viene sistematicamente inspirata ed espirata grazie all'azione di diversi muscoli che inserendosi sulla gabbia toracica sono in grado di modificarne il volume (1).

L'apparato respiratorio si può dividere in un tratto superiore ed un tratto inferiore. Naso, faringe, laringe e trachea vanno a costituire il tratto superiore, mentre l'albero bronchiale ed i polmoni determinano il tratto inferiore (vedi fig.1).



*Fig.1: Apparato respiratorio*

L'aria entra nella cavità nasale e/o nella cavità orale, che conducono entrambe alla faringe. Esternamente il naso è costituito da ossa e cartilagine, all'interno è diviso sagittalmente da un setto che separa le due cavità nasali che si aprono anteriormente con le narici e posteriormente nel retrofaringe, attraverso le aperture nasali posteriori. Il suo ruolo principale è quello di scaldare ed umidificare l'aria.

La faringe si estende dalla base del cranio alla vertebra C6 dove poi continua con l'esofago. Si tratta di un organo cavo, impari e mediano il cui scopo è quello di fornire una via di passaggio sia all'aria che al cibo, difatti la faringe fa parte del sistema respiratorio, ma anche di quello digerente, poiché riceve il bolo alimentare dalla bocca per mezzo della deglutizione.

Può essere suddivisa in: rinofaringe, orofaringe e segmento laringeo.

La laringe viene presentata come un cilindro cavo, situato tra faringe e trachea. Oltre ad essere l'organo responsabile per eccellenza della fonazione, permette il passaggio dell'aria inspirata (da naso e bocca verso i bronchi) ed espirata (dai bronchi verso naso e bocca). Possiede un dispositivo di chiusura che, durante la deglutizione, impedisce l'ingresso al bolo alimentare proveniente dalla bocca.

Questa struttura è mantenuta aperta dalla cartilagine delle sue pareti.

La trachea rappresenta il successivo tratto respiratorio, è un condotto di circa 2,5 cm di diametro e di lunghezza pari a 10 cm che decorre anteriormente e parallelamente all'esofago.

Il canale è mantenuto sempre aperto dalla presenza di anelli cartilaginei che forniscono supporto strutturale; la loro assenza, infatti, determinerebbe un collasso delle pareti tracheali nella fase di inspirazione.

La funzione della trachea è quella di permettere il passaggio dell'aria dall'esterno ai polmoni e viceversa. Inoltre, umidifica l'aria e, attraverso il battito ciliare, crea una corrente di muco verso l'esterno che permette la rimozione delle particelle in eccesso.

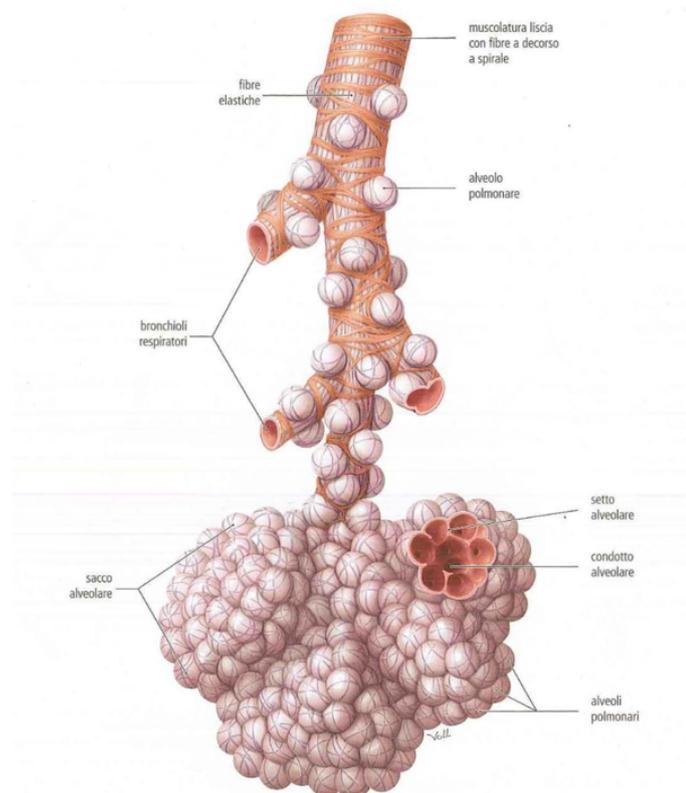
La trachea si biforca e dà origine agli alberi bronchiali destro e sinistro.

I bronchi sono condotti di forma cilindrica, situati tra la biforcazione della trachea e i bronchioli, il cui compito è quello di permettere e assicurare il passaggio dell'aria dalla trachea fino ai bronchioli e agli alveoli polmonari.

Nel corpo umano i bronchi principali sono due: il bronco destro, più piccolo, e il bronco sinistro, più grande. I bronchioli rappresentano le piccole diramazioni terminali dei

bronchi all'interno dei polmoni; questi si diramano ulteriormente fino a presentare, alle loro estremità, gli alveoli polmonari (vedi fig.2) che, a loro volta, si diramano in sacchi alveolari, piccole strutture a forma di sacchetto disposte a grappolo d'uva che rappresentano la parte terminale delle vie respiratorie, attraverso le cui pareti avvengono gli scambi gassosi con il sangue.

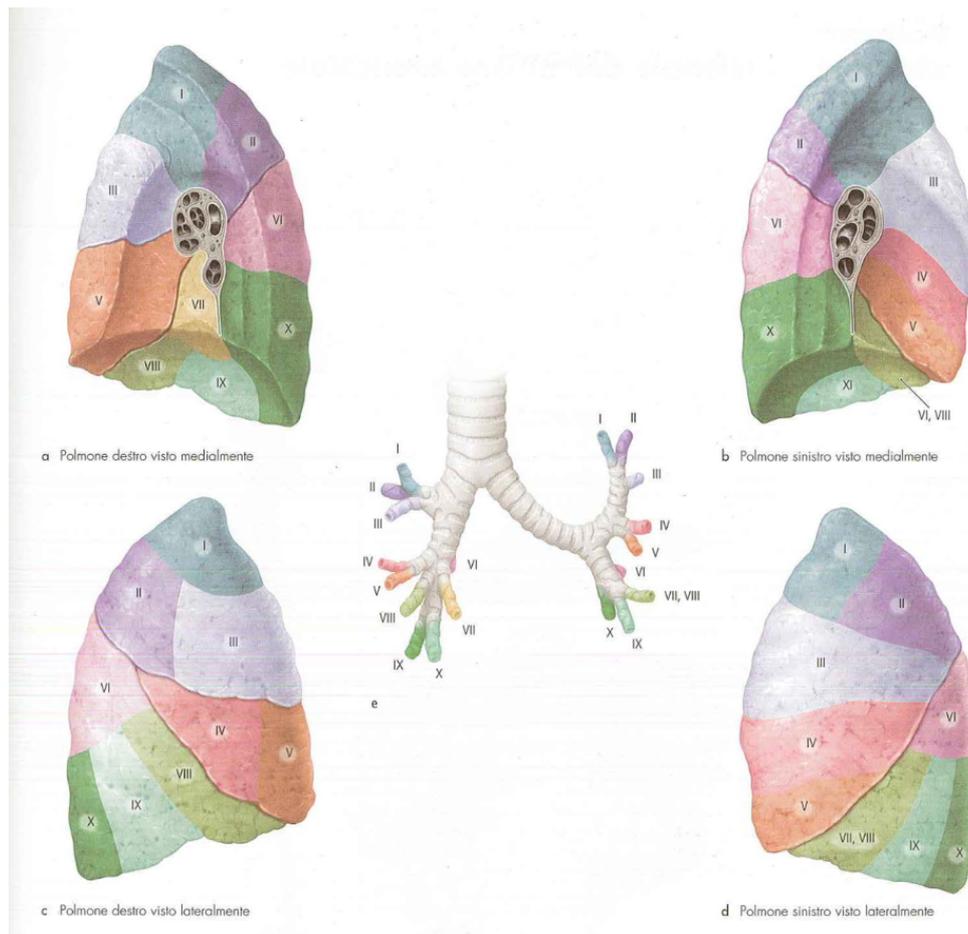
Le pareti dei bronchioli sono caratterizzate da un epitelio a cellule cubiche, muscolatura liscia e tessuto connettivale elastico.



*Fig.2: Alveoli polmonari*

I polmoni (vedi fig.3) sono i due organi deputati a fornire ossigeno all'organismo ed a eliminare l'anidride carbonica dal sangue, ovvero sono organi deputati agli scambi gassosi fra ambiente circostante e sangue. Situati nella cavità toracica, sono avvolti da una membrana sierosa, la pleura, fondamentale per lo svolgimento delle loro funzioni. Risultano separati da uno spazio compreso tra la colonna vertebrale e lo sterno, il mediastino, che comprende al suo interno il cuore, l'esofago, la trachea, i bronchi, il timo e i grossi vasi. Ognuno dei due polmoni all'estremità superiore presenta un apice

che si estende verso l'alto fino alla base del collo e, all'estremità inferiore presenta una base concava, che poggia sul muscolo diaframmatico. Il loro compito principale è quello di ricevere il sangue carico di anidride carbonica e prodotti di scarto dalla circolazione sanguigna e di ripulirlo: una volta ossigenato il sangue viene poi inviato al cuore, che lo pompa verso tutti gli organi e tessuti. Inoltre, i polmoni hanno un alto grado di elasticità, che favorisce l'espulsione dell'aria durante l'espirazione.



*Fig.3: Polmoni destro e sinistro*

## 1.2 Cenni di Fisiologia respiratoria

Una delle funzioni principali della respirazione è fornire ossigeno ai tessuti ed eliminare dall'organismo l'anidride carbonica.

### 1.2.1 Meccanica respiratoria e ventilazione

Il sistema di ventilazione dei polmoni è un sistema a vicolo cieco in cui l'aria entra ed esce per la medesima via. Il suo funzionamento richiede necessariamente un'alternanza di flusso in entrata (inspirazione) e in uscita (espirazione) attraverso le vie aeree. Per questa ragione la ventilazione polmonare è necessariamente un'attività ciclica. Convenzionalmente, l'inizio del ciclo respiratorio viene situato al termine di un'espirazione, per cui il primo atto di un nuovo ciclo respiratorio è un'inspirazione (2). Quest'ultima avviene quando la pressione atmosferica è maggiore di quella negli alveoli, mentre l'espirazione quando la pressione atmosferica risulta minore di quella alveolare.

Le pressioni determinanti la ventilazione sono quattro:

1. Pressione atmosferica: È la pressione dell'aria all'esterno, pari a 760 mmHg a livello del mare;
2. Pressione intra-alveolare: È la pressione all'interno degli alveoli, a riposo è pari a quella atmosferica per cui il delta ( $\Delta$ , differenza) è 0 mmHg. Questa pressione varia a seconda delle fasi respiratorie, conseguentemente varia anche il  $\Delta$ ;
3. Pressione intrapleurica: È la pressione all'interno della pleura, a riposo è -4 mmHg. Anch'essa varia al variare delle fasi respiratorie, si mantiene sempre inferiore a quella intra-alveolare ed è sempre negativa in tutta la respirazione;
4. Pressione transpolmonare: È la differenza tra la pressione intra-alveolare e quella intrapleurica.

Il flusso d'aria all'interno ed all'esterno dei polmoni viene regolato dalla legge di Boyle (il prodotto tra pressione e volume si mantiene costante).

Alla fine di una normale espirazione i muscoli respiratori sono a riposo, non c'è

passaggio di aria in quanto la pressione delle vie aeree è uguale a quella atmosferica. L'elasticità del parenchima tende a far sgonfiare il polmone ed è bilanciata dall'elasticità della parete toracica che tende ad espandersi. Il bilanciamento di queste due forze opposte crea una pressione negativa nella cavità pleurica (-4 cm H<sub>2</sub>O) che consente al polmone di rimanere espanso. Durante l'inspirazione l'azione dei muscoli respiratori (soprattutto il diaframma, ma anche i muscoli scaleni e intercostali esterni) espande la gabbia toracica e la pressione pleurica diviene maggiormente negativa. Questo cambio di pressione fa espandere il polmone e la pressione negli alveoli diviene negativa: questo consente il passaggio di aria dall'esterno all'interno, per gradiente pressorio l'aria passa dall'esterno agli alveoli.

Alla fine dell'inspirazione la negatività della pressione pleurica è maggiore, il polmone è disteso e contiene maggior aria ed il gradiente pressorio tra ambiente esterno ed alveoli si azzerava. A questo punto i muscoli respiratori si rilasciano, la gabbia toracica si contrae e il polmone grazie alla sua elasticità aumenta la pressione all'interno degli alveoli che porta l'aria a uscire all'esterno. Durante un atto respiratorio la ventilazione consente all'aria di raggiungere gli alveoli.

La mobilizzazione dell'aria dovuta alla ventilazione ci consente di misurare:

- Volume corrente (VC): È il volume d'aria che immettiamo ad ogni atto respiratorio (500 mL);
- Volume di riserva inspiratoria (VRI): È il volume massimo di aria che si può inspirare oltre al volume corrente in un'inspirazione forzata (3L);
- Volume di riserva espiratoria (VRE): È il volume d'aria che può essere espirato forzatamente al termine di un'espirazione tranquilla (1L);
- Volume residuo (VR): È il volume d'aria che rimane nel polmone al termine di un'espirazione massimale (1,2L). Il Gold Standard per la sua misurazione è la pletismografia corporea, dato che è un volume non quantificabile dalla spirometria.

La capacità vitale (CV) definisce il massimo volume di aria che può essere spostato volontariamente ed è ottenuto dalla somma di VC, VRI e VRE ed è uguale a 4,5L. La capacità polmonare totale (CPT) è la somma della CV e del VR ed è pari a 5,7L.

## **CAPITOLO 2: LA FIBROSI CISTICA**

La fibrosi cistica (FC) è una delle malattie genetiche più comunemente diagnosticate. Le caratteristiche cliniche includono malattia polmonare ostruttiva progressiva, sinusite, insufficienza pancreatica esocrina che porta a malassorbimento e malnutrizione, disfunzione epatica e pancreatica e infertilità prevalentemente maschile. Sebbene la FC sia una malattia che riduce l'aspettativa di vita, la sopravvivenza ha continuato a migliorare fino a raggiungere un'età media di 46,2 anni grazie alla diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale di routine, alla promulgazione di linee guida basate sull'evidenza per ottimizzare la salute nutrizionale e polmonare e allo sviluppo di centri di cura interdisciplinari specifici per la FC. La fisioterapia respiratoria abbinata al recente sviluppo di terapie farmacologiche di nuova generazione specifiche per mutazione ha permesso di migliorare in futuro la salute e la qualità di vita delle persone affette da FC (3).

### **2.1 Introduzione**

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva che colpisce maschi e femmine indifferentemente, causata da una mutazione del gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, che sintetizza una proteina denominata CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), cioè del canale del cloro.

La proteina CFTR è localizzata sulla membrana apicale dell'epitelio delle ghiandole esocrine (respiratorie, digestive, riproduttive e sudoripare) ed ha un ruolo di fondamentale importanza nel regolare la quantità di ioni secreti da parte delle cellule epiteliali delle ghiandole a secrezione esocrina.

Queste ghiandole producono secrezioni carenti di acqua, risultando così più dense e viscosi; tutto ciò scaturlisce dei danni a carico di vari organi.

È caratterizzata da malattia polmonare ostruttiva cronica e progressiva, sinusite, malassorbimento dovuto all'insufficienza pancreatica esocrina che porta alla malnutrizione, malattia epatica (cirrosi biliare) e diabete mellito legato alla FC (vedi fig. 4).

La diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale, il miglioramento delle terapie per ottimizzare la salute dei polmoni e lo stato nutrizionale, nonché il trattamento aggressivo delle infezioni respiratorie croniche abbinato alla fisioterapia respiratoria e il trapianto di polmone per la malattia polmonare in fase terminale hanno portato a miglioramenti significativi della sopravvivenza. Con l'avvento delle nuove terapie che mirano al difetto genetico di base che causa la malattia e l'ampliamento dell'età e delle varianti genetiche per le quali queste terapie sono indicate, si promette un continuo miglioramento della qualità della vita e della salute generale dei pazienti affetti da FC che traggono beneficio dal regolare follow-up presso centri multidisciplinari dedicati composti da personale esperto nella malattia: medici, infermieri, fisioterapisti, dietiste, assistenti sociali, psicologi e altri specialisti.

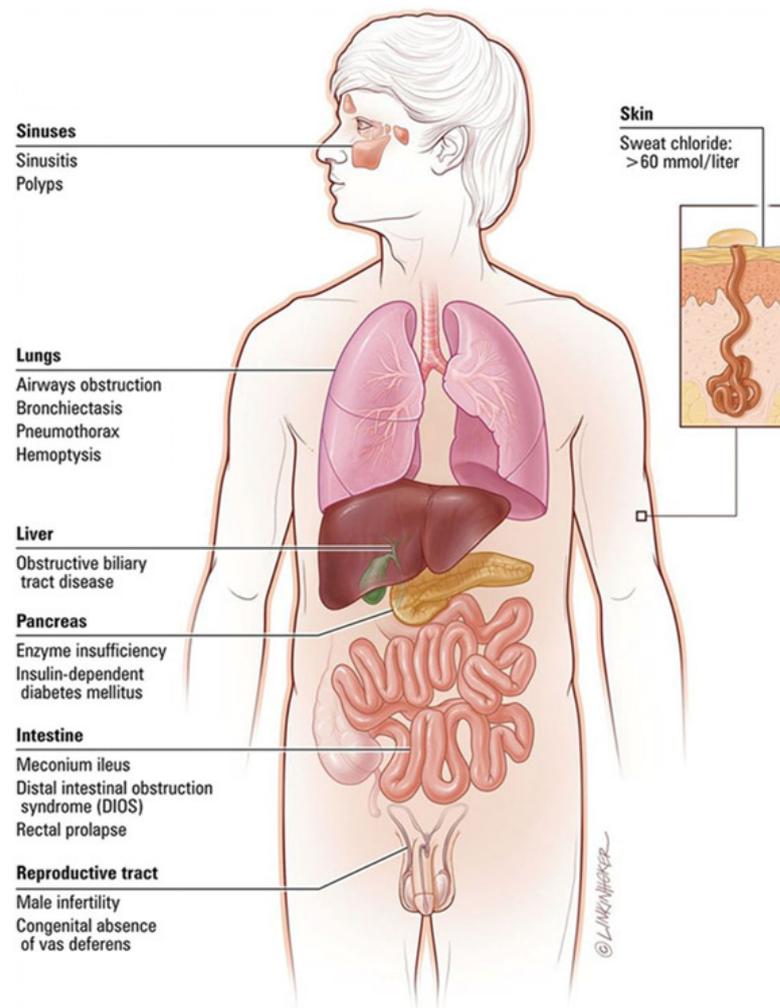


Fig.4: Manifestazioni cliniche comuni della Fibrosi cistica

## 2.2 Epidemiologia

La Fibrosi Cistica è una malattia ereditaria a carattere autosomico recessivo, per cui l'individuo affetto da FC eredita il gene mutato sia dal padre che dalla madre.

Circa il 3% della popolazione caucasica è portatore sano della fibrosi cistica.

Se una coppia è costituita da portatori sani, allora per ogni gravidanza vi è un rischio del 25% che il neonato sia affetto da FC ed una possibilità del 50% che anch'esso sia un portatore sano della malattia.

Questa patologia tradizionalmente colpisce un nuovo nato ogni 2500, anche se ultimamente l'incidenza sembrerebbe essere diminuita ad 1:3000-6000 nella popolazione europea (4).

La mutazione più comune della proteina CFTR tra le più di 2000 osservate è la F508del, una mutazione missenso della classe II che determina una delezione amminoacidica.

A livello mondiale l'85,8% dei pazienti ne hanno almeno una copia, mentre in Italia i dati del 2020 del Registro Italiano Fibrosi Cistica mostrano come la mutazione F508del sia presente nel 44,34% dei pazienti (5).

## 2.3 Diagnosi

La diagnosi avviene in base al test del sudore che misura la concentrazione di cloruro in quest'ultimo. Una concentrazione superiore a una certa soglia (60 milliequivalenti di cloro per litro dopo i 6 mesi e 50 milliequivalenti nei primi mesi di vita) orienta decisamente alla diagnosi. Valori di cloro inferiori ai 40 milliequivalenti (30 nei primi mesi di vita) escludono la malattia, pur con qualche rara eccezione. Valori intermedi, detti anche *borderline*, non sono conclusivi, perché possono includere sia soggetti sani sia malati, e richiedono di ricorrere all'analisi genetica, un test che si esegue in centri specializzati e che, se eseguito correttamente, è altamente affidabile. Il test viene prescritto dal medico che sospetta la malattia in base ai sintomi (tosse ricorrente o persistente, infezioni respiratorie ripetute, diarrea, crescita scarsa, perdita di sali, etc). Nei casi dubbi o con test del sudore inconclusivo la diagnosi viene confermata dal test genetico, che ricerca le mutazioni del gene CFTR. La diagnosi di fibrosi cistica oggi in

Italia si fa soprattutto in base a procedure di screening neonatale della malattia, piuttosto che in base ai sintomi.

Lo screening neonatale si esegue oggi nella maggior parte delle Regioni italiane. Tutti i neonati vengono sottoposti a un test eseguito attraverso il prelievo di una goccia di sangue (test della tripsina immunoreattiva – IRT). Ci sono vari protocolli, ma i principali sono due: fatto il test di base (IRT) su goccia di sangue del neonato, prelevato al terzo giorno di vita ed essiccato su cartoncino, se il risultato è positivo (valori di IRT sopra la soglia considerata di normalità), un primo protocollo prevede che il bambino venga richiamato dopo un mese per ripetere il test e solo se questo si conferma positivo si passi al test del sudore ed eventualmente a quello genetico, per la conferma o l'esclusione di diagnosi. Un secondo protocollo prevede invece che, a seguito del test IRT positivo, si faccia subito sulla stessa goccia di sangue essiccato il test genetico, per ricercare le mutazioni del gene della fibrosi cistica.

La presenza di almeno una mutazione del gene CFTR pone il sospetto fondato di diagnosi FC; quindi, si passa al test del sudore ed eventualmente ad approfondimenti del test genetico con indagine di secondo livello. Comunque, la presenza di una coppia di mutazioni del gene CFTR è di per sé diagnostica per FC.

Lo screening alla nascita porta a fare diagnosi di malattia molto precocemente e questo permette di avviare il più presto possibile il programma di controlli e cure che hanno migliorato nettamente la vita dei malati (6).

## **2.4 Trattamenti e cura**

I vari trattamenti vengono impostati e monitorati presso centri specializzati. In base a una legge nazionale (legge 548/1993) ogni regione d'Italia dispone di un Centro specializzato per la cura della fibrosi cistica con un team multidisciplinare esperto.

Le principali cure attuali comprendono:

- *Fisioterapia e riabilitazione respiratoria*

Il paziente con FC viene educato fin dalla nascita; infatti, viene raccomandata la fisioterapia respiratoria 1-2 volte al giorno per rimuovere dalle vie respiratorie il muco che le ostruisce favorendo le infezioni. Sono a disposizione varie tecniche di rimozione

o drenaggio delle secrezioni. Il trattamento deve essere individualizzato in base all'età e alle condizioni respiratorie del paziente, tenendo conto della compatibilità di tale terapia con le attività complessive del soggetto. Particolare attenzione viene dedicata all'educazione a uno stile di vita all'aria aperta, con attitudine al movimento e allo sport. L'esercizio fisico favorisce uno sviluppo armonico della persona malata, facilita la rimozione delle secrezioni e contribuisce all'efficacia della funzione respiratoria.

- *Aerosolterapia* (vedi fig.5)

Per fluidificare il muco, dilatare i bronchi o somministrare antibiotici per controllare l'infezione respiratoria cronica.



*Fig.5: Esempio di aerosol utilizzato nei pazienti con FC*

- *Antibioticoterapia*

Per eliminare o contenere la carica e l'aggressività dei batteri: particolarmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Stafilococco aureo*, ma anche altri. Viene somministrata per bocca, per via inalatoria, per via endovenosa a cicli o per periodi molto prolungati. Gli antibiotici vengono selezionati sulla base dell'isolamento di

batteri tramite le colture di espettorato che ogni paziente esegue periodicamente e della sensibilità specifica che tali batteri mostrano nelle prove in vitro (antibiogramma).

- *Nutrizione*

Alimentazione ipercalorica, ricca di grassi, associata a somministrazione di enzimi pancreatici a ogni pasto, in sostituzione di quelli che il pancreas non produce, e integrata da vitamine liposolubili (A, D, E, K). Supplementazione con sale, specie nel bambino piccolo, nella stagione calda e nell'esercizio fisico sostenuto.

- *Modulatori della proteina CFTR*

Grazie alla ricerca scientifica, sono emersi nuovi approcci terapeutici in grado di correggere i difetti alla base della fibrosi cistica. Si tratta di farmaci chiamati modulatori della proteina CFTR, capaci di migliorare o in alcuni casi addirittura ripristinare l'espressione, la funzione e la stabilità di una CFTR difettosa.

Attualmente esistono quattro farmaci modulatori disponibili sul mercato ed efficaci su persone con determinate mutazioni di CFTR: Kalydeco (il cui principio attivo è ivacaftor), Orkambi (lumacaftor/ivacaftor), Symkevi (tezacaftor/ivacaftor), Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Queste innovative terapie farmaceutiche stanno trasformando la vita di molte persone con fibrosi cistica, con miglioramenti a livello clinico e sullo stato di salute generale.

### **CAPITOLO 3: STRATEGIE DI CLEARANCE BRONCHIALE**

La pratica della fisioterapia respiratoria mediante tecniche per la clearance delle vie aeree (ACT) fa parte dello standard of care nel trattamento della FC fin dalla diagnosi. Tuttavia, poiché non esistono prove certe che dimostrino la superiorità di una tecnica di trattamento rispetto a un'altra, è importante che la preferenza del paziente/care-giver sia tenuta in grande considerazione quando si decide quale opzione di trattamento scegliere (7).

L'aderenza alla clearance delle vie aeree tende a ridursi quando la persona con FC ha un'associazione negativa con il suo trattamento e ciò è associato a risultati inferiori. Sebbene le opzioni terapeutiche siano discusse e generalmente studiate singolarmente, la combinazione di diversi trattamenti può rendere più efficace la clearance delle vie aeree.

Non esiste un'unica tecnica di trattamento adatta a tutti i pazienti e il terapeuta che esegue la clearance delle vie aeree deve essere ben istruito su tutti gli aspetti della clearance delle vie aeree e sulle tecniche terapeutiche associate.

Nella letteratura scientifica è presente un'ampia gamma di trattamenti, tecniche e dispositivi per la gestione dell'ingombro bronchiale in fisioterapia respiratoria; ma proprio la loro molteplicità pone la domanda nella pratica clinica quotidiana: "quale di questi trattamenti è meglio utilizzare per ottenere un risultato migliore nel mio paziente?"

Ad oggi, per tutte le ACT non esistono prove sufficienti a dimostrarne l'efficacia e l'efficienza in diversi scenari clinici o ad affermare la superiorità di una tecnica rispetto a un'altra (8).

Questa assenza di prove, tuttavia, non significa necessariamente assenza di efficacia. È evidente la necessità di un maggior numero di studi per accrescere il corpus di evidenze scientifiche su questo argomento (9).

Guardando la questione dall'altro lato, cioè dal punto di vista del paziente, raramente viene utilizzata un'unica tecnica per una determinata condizione patologica.

Inoltre, per molti pazienti e/o categorie di pazienti l'obiettivo potrebbe essere quello di combinare il miglior effetto sulla clearance delle vie aeree con la minore incidenza

possibile di effetti collaterali e di eventi avversi, come l'esacerbazione della fisiopatologia sottostante (10).

Secondo Lapin (11), l'efficacia complessiva di qualsiasi tecnica è influenzata da diversi fattori strettamente legati al paziente.

L'aderenza al trattamento è fondamentale e dipende molto dalla soddisfazione, dalla motivazione e dall'efficacia percepita dal paziente.

Pertanto, è fondamentale tenere sempre in considerazione le preferenze del paziente e basare le proprie scelte sulla tecnica da utilizzare non solo sul sollievo dei sintomi, ma anche sull'adattabilità della tecnica allo stile di vita del paziente.

Alla base di queste numerose tecniche, tuttavia, vi è una serie di diversi meccanismi fisiologici utilizzati per trattare l'ostruzione:

- aumento del flusso espiratorio
- oscillazione del flusso d'aria
- Aumento dei volumi polmonari

### **3.1 FISIOTERAPIA RESPIRATORIA**

#### **3.1.1 ACBT (Ciclo attivo di tecniche respiratorie)**

Nel 1979, Pryor et al. (21) hanno descritto una strategia di clearance caratterizzata dal fatto di non richiedere l'uso di attrezzature specifiche, per cui è preferita da molti pazienti.

La strategia è chiamata Active Cycle of Breathing Techniques (ACBT) e consiste in tre distinti cicli respiratori eseguiti in sequenza: Controllo del respiro, Esercizi di espansione toracica (TEE) e Tecnica di espirazione forzata (FET).

Il controllo del respiro consiste semplicemente nel respirare a volume corrente, utilizzando un modello di respirazione diaframmatica, alla frequenza e al volume respiratorio del paziente.

Ciò consente di recuperare la fatica, la desaturazione, i segni di broncospasmo e l'eventuale dispnea che possono essersi verificati durante le componenti più attive del ciclo (12).

Il TEE consiste in tre o quattro atti respiratori caratterizzati da un'inspirazione lenta e profonda (volumi maggiori del volume corrente) attraverso il naso, con una pausa di circa 3 secondi alla fine dell'inspirazione, seguita da un'espiazione passiva. Questa inspirazione profonda dovrebbe facilitare la ventilazione collaterale e quindi il flusso d'aria attraverso i canali intrabronchiali di Martin, i canali broncoalveolari di Lambert e i pori interalveolari di Kohn (13).

In questo modo, il paziente dovrebbe essere in grado di portare l'aria dietro le secrezioni e quindi espandere le aree che sono bloccate. Infine, il paziente deve eseguire la FET, che consiste nella combinazione di una o due espirazioni forzate, chiamate "Huff", e di un atto respiratorio a volume corrente.

Questo esercizio è più efficace quando la lunghezza dell' Huff e la forza di contrazione dei muscoli espiratori determinano il massimo flusso d'aria espiratorio, riducendo al minimo il collasso delle vie aeree.

Di solito, l'ACBT è efficace se applicato in posizione verticale, ma in realtà può essere combinato con altri dispositivi e/o in altre posizioni (14) o in combinazione con tecniche manuali vibratorie (vedi fig.6).

Inoltre, può essere adattata in termini di durata e posizione delle sedute alle esigenze individuali, ma ogni componente del ciclo deve essere chiaramente definito.

Si tratta di una tecnica relativamente semplice che, una volta appresa, non dipende da un dispositivo o dall'assistenza di un assistente, il che riduce al minimo l'onere del trattamento (15). Può essere introdotta come gioco con i bambini a partire da circa due anni e può essere insegnata alle persone con FC a partire dai 4 anni di età (16), a seconda dell'individuo.

Gli studi che hanno preso in considerazione l'ACBT rispetto al solo drenaggio posturale hanno descritto una mobilitazione e una rimozione delle secrezioni efficaci ed efficienti (14) e miglioramenti della funzione polmonare (12). L'ACBT non ha aumentato l'ipossia (12) o l'ostruzione del flusso d'aria (17).



*Fig.6: Esempio di ACBT*

### **3.1.2 Tecniche manuali (vibrazioni)**

Si riferiscono all'applicazione, durante tutta la fase di espirazione, di movimenti oscillatori fini combinati con una compressione della parete toracica. La forza utilizzata dal terapeuta deve essere sufficiente a comprimere la gabbia toracica e ad aumentare il flusso espiratorio ma, allo stesso tempo, non deve creare disagio al paziente (vedi fig.7). Esistono alcune evidenze sugli effetti fisiologici di queste tecniche manuali sulla clearance delle secrezioni.

Durante queste tecniche, viene applicata una pressione positiva intermittente sulla parete toracica; questa pressione viene poi trasmessa alle vie aeree provocando un'oscillazione del flusso d'aria e un aumento del flusso espiratorio favorendo la clearance delle vie aeree (18).

Tuttavia, a tutt'oggi non esistono prove certe a sostegno o a sfavore dell'uso di tecniche manuali rispetto ad altri interventi di clearance (19, 20).

Alcuni studi dimostrano che una combinazione di drenaggio posturale e vibrazioni è altrettanto utile rispetto ad altre tecniche di sblocco come strategie di clearance (21), migliorando la produzione di espettorato se utilizzata in aggiunta alla tecnica di espirazione forzata (22). McCarren e Alison (18) hanno effettuato un confronto tra i dispositivi OPEP (Flutter e Acapella) e le tecniche manuali e hanno dimostrato che, sebbene i dispositivi OPEP producano frequenze di oscillazione più elevate rispetto alle vibrazioni e alle percussioni, le vibrazioni producono flussi espiratori più elevati. Finché non esistono ricerche di alta qualità che ci diano una risposta definitiva sull'efficacia di questi interventi, è necessario dipendere dalle preferenze del paziente. Si può quindi affermare che le tecniche manuali sono utili nei pazienti che preferiscono queste tecniche o che non sono in grado di collaborare al trattamento (pazienti con debolezza neuromuscolare, con problemi cognitivi, incoscienti, fortemente sedati, troppo giovani, ecc.) in quanto si tratta di tecniche manuali, somministrate da un operatore (23).



*Fig.7: Tecniche manuali (vibrazioni) durante le manovre di clearance bronchiale*

### 3.1.3 ELTGOL

L'espiazione lenta con la glottide aperta in posizione laterale (ELTGOL) è stata descritta per la prima volta da Postiaux et al. (24) nel 1987.

In questa tecnica, il paziente esegue una serie di espirazioni lente a glottide aperta in decubito laterale, con il polmone da trattare posizionato in basso al fine di esercitare un effetto spremitura sulle secrezioni stagnanti.

L'obiettivo è controllare il flusso espiratorio per prevenire la chiusura delle vie aeree e facilitare la clearance del muco. A differenza del drenaggio posturale convenzionale, la clearance del muco è aumentata solo nel polmone dipendente e inferiormente posizionato (25).

Il muco viene eliminato dal tratto respiratorio da due meccanismi principali: il trasporto ciliare e il flusso d'aria espiratorio (26).

Molte tecniche di clearance delle vie aeree, tra cui ELTGOL, si basano sull'aumento della distanza del flusso d'aria da parte di un meccanismo noto come flusso gas-liquido bifase (27). In questo modello, quando l'aria scorre sul muco crea una forza di taglio che può superare le forze resistive nello strato di muco.

Maggiore è la velocità del flusso d'aria, maggiore è la forza di taglio. Nella tecnica ELTGOL (vedi fig.8) il volume del polmone dipendente viene ridotto posizionando il paziente in posizione di decubito laterale e limitando la respirazione al volume di riserva espiratorio (28). Ciò riduce l'area totale della sezione trasversale delle vie aeree periferiche in cui viene prodotto principalmente il muco. Poiché la velocità massima del flusso d'aria è inversamente proporzionale al diametro delle vie aeree, la velocità del flusso d'aria nelle vie aeree periferiche è aumentata (29). La pervietà delle vie aeree viene mantenuta aumentando la pressione intraluminale attraverso una lenta espiazione attraverso una glottide aperta (30). Nel complesso, questo si traduce in una maggiore clearance del muco dalle vie aeree periferiche (25). La tecnica ELTGOL può essere selezionata per il suo effetto sulla clearance delle vie aeree periferiche (27, 28), che è dove si trova comunemente la bronchiectasia, e poiché può essere autosomministrata (30) è più facile da imparare rispetto agli ACT come il drenaggio autogeno e non richiede l'uso di dispositivi.

Dopo che la tecnica è stata attentamente insegnata al paziente attraverso la pratica, è solo necessario che questo sia seguito periodicamente da un fisioterapista respiratorio per garantire che si mantengano buone prestazioni. In questo studio l'aderenza e la qualità delle prestazioni di ELTGOL sono state buone e non sono stati osservati effetti secondari.

L'European Respiratory Journal (31) riporta i risultati del loro studio randomizzato, controllato con placebo, di 12 mesi, in cui hanno valutato gli effetti del trattamento ELTGOL due volte al giorno per la clearance delle vie aeree in pazienti con bronchiectasie e produzione cronica di espettorato. La clearance delle vie aeree da ELTGOL ha aumentato significativamente il volume complessivo dell'espettorato di 24 ore (durante il primo intervento e 24 ore dopo) di 17 ml rispetto al placebo. La tecnica ELTGOL ha anche aumentato la clearance dell'espettorato, ridotto le esacerbazioni basate sui sintomi e migliorato la qualità della vita correlata alla salute dopo 12 mesi. Non sono stati osservati effetti sulla funzione polmonare, sulla capacità di esercizio, sulla dispnea o sui marcatori infiammatori.

Lo studio di Muñoz et al. (31) è uno dei soli due studi controllati con placebo sulle tecniche di clearance delle vie aeree che hanno valutato il volume dell'espettorato come esito primario.

Un precedente studio crossover con nove partecipanti ha confrontato la terapia PEP oscillante utilizzando un dispositivo flutter senza una sfera (32). Tuttavia, è possibile che la procedura fittizia, che prevedeva la respirazione da piena capacità inspiratoria, avrebbe potuto influenzare l'esito primario (33). Gli studi sugli interventi di fisioterapia sono notoriamente difficili da accecare e nello studio di Muñoz et al., la procedura fittizia utilizzata erano gli esercizi di stretching degli arti superiori. A prima vista è ovvio che l'intervento di controllo placebo non è simile al trattamento attivo. Tuttavia, l'uso di tale intervento di controllo per evitare di influenzare l'esito primario può essere giustificato se i pazienti sono adeguatamente tenuti all'oscuro riguardo l'ipotesi del trattamento (34).

La caratteristica distintiva dello studio di Muñoz et al. (31) rispetto ad altri studi clinici è la maggiore durata dell'intervento e dell'analisi degli endpoint clinicamente rilevanti dopo 12 mesi.

I questionari sulla qualità della vita relativi alla salute, il “St George's Respiratory Questionnaire” (SGRQ) e il “Leicester Cough Questionnaire” (LCQ), sono risultati ben consolidati per gli studi clinici nelle bronchiectasie (35, 36). Miglioramenti clinicamente importanti nei punteggi SGRQ e LCQ sono stati registrati nel gruppo ELTGOL rispetto al gruppo placebo. Questi risultati a lungo termine forniscono supporto per il volume dell'espettorato come endpoint clinicamente rilevante. Meno esacerbazioni sono state osservate anche nel gruppo ELTGOL. Tuttavia, si deve prestare attenzione quando si interpretano le esacerbazioni in questo studio perché non è stata stabilita una definizione basata sui sintomi come misura di esito reattivo negli studi sulle bronchiectasie. Una definizione di consenso più convincente ma non ancora testata di un'esacerbazione basata sui sintomi e un cambiamento nel trattamento è stata recentemente pubblicata sull'European Respiratory Journal (37).

L'ELTGOL è semplice, economico, ben tollerato, in grado di essere una tecnica riproducibile da eseguire in modo indipendente o con l'aiuto di un fisioterapista (28), e supportato da studi clinici randomizzati (31,38, 39).

Un recente studio randomizzato ha anche dimostrato che la terapia ELTGOL si è confrontata favorevolmente con altre due tecniche di clearance delle vie aeree espiratorie lente (drenaggio autogeno e PEP temporaneo) (40).

Quando si sceglie tra le varie tecniche di clearance delle vie aeree disponibili, vale la pena contemplare per più di un momento il pensiero che la terapia ELTGOL sia una delle migliori opzioni basate sull'evidenza. Le fondamenta di questa tecnica sono ora ben incorporate, ma sono necessarie chiaramente ulteriori ricerche e studi più ampi per basarsi sulle prove, in particolare per risultati a lungo termine centrati sul paziente.

Si potrebbe anche prendere in considerazione la combinazione della terapia ELTGOL con altre modalità di trattamento basate sull'evidenza come la riabilitazione polmonare e l'esercizio fisico (41, 42).



*Fig.8: Tecnica ELTGOL*

### **3.1.4 EDIC**

L'EDIC (esercizio a flusso inspiratorio controllato) comprende manovre inspiratorie lente e profonde eseguite in posizione di decubito laterale, posizionando la regione da trattare in posizione sopralaterale, sfruttando gli effetti dell'espansione regionale passiva degli spazi aerei periferici ottenuti dall'iperinflazione relativa del polmone interessato e dall'aumento del diametro trasversale del torace ottenuto con l'ispirazione profonda.

Tutto questo punta a raggiungere effetti regionali più localizzati.

La posizione sopralaterale del polmone da lavorare mira a ottenere un diametro toracico trasversale più ampio alla fine dell'inspirazione, mirando così alla pressione pleurica circostante più bassa possibile, con il risultato di uno stato di insufflazione ottimale e localizzato. L'inspirazione lenta e l'apnea inspiratoria degli esercizi a flusso inspiratorio controllato equalizzano le costanti di tempo delle unità polmonari periferiche, le cui compliance e resistenza sono alterate. Questi disturbi sono responsabili della distribuzione ineguale della ventilazione (43).

Gli esercizi EDIC sono indicati se:

- Presenza di suoni respiratori bronchiali
- Diminuzione dei suoni respiratori normali
- Crepitii ad alta frequenza
- Condizioni polmonari in cui l'accumulo di secrezioni negli spazi aerei periferici è fisicamente dominante.

Gli esercizi EDIC sono controindicati se:

- Mancanza di collaborazione
- Dolore dovuto a una condizione pleurica concomitante
- Iperreattività bronchiale

Le manovre sono le seguenti:

- EDIC anteriore: il paziente viene posto in decubito laterale puro con la gamba sottostante flessa e la gamba sopralaterale diritta, un braccio che sostiene la testa e l'altro davanti al corpo in una posizione comoda (70-90° circa). Il fisioterapista si pone dietro, fissa il bacino con la mano caudale e appoggiando l'altro braccio sulla gleno-omeroale induce una rotazione del tronco del paziente verso la parte posteriore, mentre il paziente inspira dal naso in modo lento, profondo e massimale. Dopo un'apnea di 3-5 secondi, il paziente deve espirare lentamente, al massimo, attraverso la bocca e con le labbra serrate, il fisioterapista appoggia la mano sulla linea ascellare anteriore ed esercita una pressione, riportando il paziente alla posizione iniziale e portando le coste verso la linea mediana (44).
- EDIC posteriore: il posizionamento del paziente è lo stesso, ma il braccio che non sostiene la testa viene posto in diagonale (120-130° circa) per favorire il movimento. Il paziente deve fare come nella manovra precedente. L'approccio del fisioterapista è lo stesso, ma indurrà una rotazione del tronco del paziente verso l'avanti mentre il paziente effettua l'inspirazione. Dopo l'apnea, durante

l'espiazione, il fisioterapista appoggia le mani sulla linea ascellare posteriore ed esercita una pressione (vedi fig.9), riportando il paziente nella posizione iniziale ed esercitando una forza in direzione posteriore e caudale (44).



*Fig.9: Tecnica EDIC posteriore*

### **3.1.5 Drenaggio autogeno**

Il drenaggio autogeno (DA) è una tecnica di respirazione controllata che mira a mobilizzare le secrezioni dalle vie aeree periferiche a quelle centrali per favorire l'espettorazione e la liberazione delle vie aeree (vedi fig.10).

All'inizio di un ciclo di DA si raccomanda di liberare il naso per consentire la respirazione nasale, in particolare durante l'inspirazione (45).

La persona viene quindi istruita a eseguire un'inspirazione completa lenta, idealmente attraverso il naso, utilizzando il diaframma e la parte inferiore del torace con una pausa inspiratoria di 3 secondi all'inizio dell'inspirazione, mantenendo la glottide aperta.

L'espiazione, idealmente attraverso la bocca, deve essere attiva, ottenendo il massimo flusso espiratorio possibile senza causare compressione delle vie aeree o broncospasmo (46,47).

Il feedback del respiro in termini di crepitii o fremiti rilevati all'inizio dell'espiazione rappresentano le secrezioni nelle vie aeree centrali, mentre crepitii o fremiti rilevati verso l'espiazione completa rappresentano le secrezioni nelle vie aeree periferiche.

La parte principale del ciclo di DA prevede tre possibili fasi di respirazione a volume corrente, eseguite a volumi polmonari diversi (basso, medio o alto), con l'obiettivo di massimizzare il flusso espiratorio in quella particolare generazione dell'albero bronchiale per mobilizzare le secrezioni da quelle parti delle vie aeree (48).

A tutti i volumi polmonari, la velocità del flusso inspiratorio è incoraggiata a essere lenta, tranquilla e delicata, mentre il flusso espiratorio deve essere il più alto possibile, evitando la chiusura delle vie aeree (46,47).

A seconda del punto in cui sono state rilevate le secrezioni, il paziente respirerà a quel livello per mobilitare ulteriormente le secrezioni da quell'area, ad esempio i crepitii uditi a bassi volumi polmonari lo porteranno a espirare completamente per concentrarsi sul drenaggio delle secrezioni dalle vie aeree periferiche.

La respirazione a medio volume polmonare può quindi essere utilizzata per "raccolgere" le secrezioni spostate verso le vie aeree medie, prima che la respirazione ad alto volume polmonare (utilizzando inspirazioni complete) lavori per "evacuare" le secrezioni dalle vie aeree centrali prossimali.

Una volta che le secrezioni sono state mobilizzate al massimo livello, possono essere eliminate con sbuffi e colpi di tosse.

Idealmente, i cicli di DA dovrebbero essere continuati fino a quando il torace del paziente si sente il più chiaro possibile (45,47), fino a quando l'affaticamento impedisce il completamento di una buona tecnica o secondo le esigenze individuali.

Il DA può essere eseguito in qualsiasi posizione per favorire la ventilazione regionale. È possibile combinare il DA con strumenti aggiuntivi come la PEP o, in caso di malattia in fase terminale o di infezioni gravi, la ventilazione non invasiva, per supportare le esigenze dell'individuo. Sebbene ciò possa essere vantaggioso per alcuni individui, è necessario considerare le basi fisiologiche del DA e adattare le impostazioni in base alle necessità.

Non esistono studi che analizzino l'effetto dell'aggiunta di coadiuvanti al DA.

È possibile utilizzare il DA dopo emottisi o pneumotorace, una volta che l'individuo è stabile dal punto di vista medico e con i consigli, la supervisione e il monitoraggio necessari.

È stato osservato che ai bambini di età superiore agli otto anni può essere insegnata il DA, tuttavia, l'individuo deve essere valutato in termini di maturità e disponibilità all'apprendimento, poiché alcuni bambini di età superiore agli otto anni potrebbero non avere l'attenzione e la concentrazione necessarie (45,46).

È possibile utilizzare i principi del DA con i bambini più piccoli o con i pazienti che non sono in grado di completare le tecniche autonome (49). Questa tecnica è spesso chiamata DA assistito o DAA. (50-51). Si possono ottenere respiri a volumi polmonari diversi applicando una leggera pressione manuale sul torace durante l'ispirazione. In espirazione si segue il movimento respiratorio dell'individuo (45,50).

Come per il DA, il feedback di crepitii o chiusure delle vie aeree udibili insieme al fremito tattile è importante per indirizzare la terapia. La parete addominale deve essere stabilizzata durante il DAA per evitare movimenti paradossali. La clearance viene completata con un colpo di tosse spontaneo (45). Il DAA è spesso combinato con l'esercizio terapeutico.

Una revisione Cochrane del 2017 ha riportato l'assenza di differenze statisticamente significative tra la DA e le altre tecniche di liberazione delle vie aeree per quanto riguarda i cambiamenti nelle misure di outcome come FEV1 (volume espiratorio massimo in un secondo), qualità della vita, peso dell'espettorato, ricoveri ospedalieri e uso di antibiotici per via endovenosa (52). Uno studio ha riportato la preferenza dei pazienti per il DA rispetto al drenaggio posturale e alla percussione (53).

Uno studio ha suggerito che il DA non influisce sulla reologia dell'espettorato, e quindi potrebbe non essere un'ACT ottimale per le persone con secrezioni viscosi (54) mentre un altro studio ha suggerito che il DA può essere una tecnica preferibile per i soggetti che presentano un'iperreattività delle vie aeree. Due studi a breve termine hanno suggerito che l'esecuzione del DA ha portato a un minor numero di episodi di desaturazione dell'ossigeno (55). Sono necessarie ulteriori prove di ricerca sugli effetti a breve e a lungo termine del DA e del DAA, utilizzando misure di esito più solide, compresi gli esiti riferiti dai pazienti, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica (52,56).



*Fig.10: Drenaggio autogeno*

### **3.1.6 Pressione espiratoria positiva**

L'uso della resistenza durante l'espirazione crea una pressione espiratoria positiva (PEP), che può essere utilizzata per migliorare la mobilizzazione delle secrezioni broncopolmonari. La respirazione con PEP genera un aumento temporaneo della capacità funzionale residua (FRC) respirando attraverso un sistema chiuso, aumentando l'interdipendenza tra gli alveoli, facilitando la ventilazione collaterale e quindi il reclutamento delle vie aeree precedentemente ostruite. È utile nei soggetti con vie aeree instabili, in quanto uniforma la ventilazione evitandone il collasso.

I periodi di respirazione con PEP sono spesso combinati con il drenaggio autogeno, la tecnica di espirazione forzata (FET) e la tosse, così da facilitare la liberazione delle vie aeree (57,58).

Clinicamente, la PEP a bassa pressione è la forma di PEP più comunemente utilizzata e può essere applicata tramite un boccaglio o una maschera (vedi fig. 11). Il trattamento viene solitamente effettuato in posizione seduta, ma può essere eseguito anche in posizioni che aumentano la ventilazione (ad esempio in posizione supina o laterale) (59). La respirazione attraverso il dispositivo deve avvenire a volume corrente con un'espirazione solo leggermente attiva (non prolungata o forzata) (60).

Per selezionare il livello appropriato di resistenza espiratoria, è necessario inserire un manometro tra la valvola espiratoria e la resistenza per misurare la pressione media espiratoria. La resistenza appropriata è quella che consente di ottenere una pressione espiratoria media stabile di 10-20 cm H<sub>2</sub>O (61).

Per mantenere la FRC sono necessari 12-15 respiri per ciclo (57).

Diversi studi hanno confrontato la PEP a bassa pressione con altri metodi di liberazione delle vie aeree sia a breve termine (62-65), che a lungo termine (>1 anno). Una revisione sistematica della PEP nella FC ha riportato che negli studi a breve o a lungo termine non è stata dimostrata alcuna differenza significativa tra la PEP e altre modalità di liberazione delle vie aeree in riferimento alla funzione polmonare, alla capacità di esercizio o alla qualità della vita (66-69).

Gli studi a lungo termine che hanno confrontato la PEP con altre tecniche di liberazione delle vie aeree mostrano risultati equivoci o contrastanti in termini di FEV<sub>1</sub> (70-72).

Tuttavia, è stata dimostrata una riduzione significativa delle esacerbazioni respiratorie con necessità di antibiotici in coloro che hanno utilizzato la PEP rispetto all'oscillazione della parete toracica ad alta frequenza (HFCW) nel corso di un anno (66,67).

Uno studio ha dimostrato che la clearance mucociliare dell'intero polmone era maggiore quando si utilizzava la PEP rispetto all'esercizio con tapis roulant, ma non vi era alcuna differenza nella clearance polmonare periferica tra i due interventi (62).



*Fig.11: Kit per PEP-mask*

## **CAPITOLO 4: VENTILAZIONE NON INVASIVA (NIV) E OSSIGENOTERAPIA**

La ventilazione non invasiva per supportare la clearance delle vie aeree è ormai riconosciuta come un'opzione terapeutica per i pazienti affetti da fibrosi cistica e viene presa in considerazione nei soggetti con malattia polmonare più grave (73) durante le esacerbazioni infettive (74) o nei soggetti che hanno difficoltà con l'espettorazione (75). L'uso della NIV per l'ACT può essere un buon punto di partenza per introdurre i ventilatori a soggetti che in futuro potrebbero beneficiare del supporto notturno. Creare una buona comprensione e un buon rapporto con la NIV è stata segnalata come importante per il successo dell'uso della NIV (76).

In collaborazione con il fisioterapista e il paziente, può essere necessario modificare le impostazioni di riposo con l'obiettivo di aumentare la clearance delle vie aeree, ad esempio per consentire volumi maggiori o velocità più basse.

Le maschere possono essere utilizzate per l'ACT e i boccagli possono essere preferiti per facilitare l'espettorazione.

Gli effetti a breve termine (nell'arco di uno o due giorni) dell'uso della NIV per l'ACT è stato analizzato in due studi condotti su pazienti adulti affetti da FC durante esacerbazioni infettive (77,78) e in uno studio su pazienti adulti (79) e pediatrici (80) con pazienti FC stabili.

Studi leggermente più a lungo termine sono stati completati su un ricovero ospedaliero e su un periodo di tre mesi (81).

I risultati hanno incluso una diminuzione dell'affaticamento del paziente (74,77,78,79) e una minore frequenza respiratoria durante la clearance (77,78,80) mentre sono stati evidenziati miglioramenti nell'ossigenazione (77,80) nella forza dei muscoli respiratori, nell'indice di clearance polmonare (LCI) e nel FEV1 (74,81). Nessuno degli studi randomizzati e controllati ha dimostrato una differenza nell'espettorato espettorato quando si utilizza l'ACT assistita dalla NIV rispetto all'ACT abituale, anche se i lavori pubblicati basati su interviste semi-strutturate hanno dimostrato che l'ACT non è un problema.

Lavori pubblicati basati su interviste semi-strutturate a persone sottoposte a NIV per l'ACT hanno riportato una migliore facilità di espettorazione insieme a livelli più bassi di affaticamento e di dispnea durante l'ACT (76,82).

Risultano tendenze non significative verso un minor numero di ricoveri ospedalieri e un maggior uso di antibiotici endovenosi a domicilio per una coorte di 14 pazienti affetti da FC che avevano utilizzato la NIV per l'ACT in un periodo di un anno (82).

La letteratura attuale mostra un divario nella preferenza per l'ACT assistita da NIV (74,77,82) e per la sola ACT anche se ciò può essere dovuto a differenze nelle coorti di studio, è essenziale considerare la preferenza personale per tutti gli interventi di ACT. Tutte le pubblicazioni attuali presentano limitazioni metodologiche, come le piccole dimensioni del campione, i possibili effetti di trattamenti concomitanti e gli ACT non standardizzati utilizzati con la NIV o come controllo. Questo, e la natura a breve termine di questi studi, rende difficile trarre conclusioni solide sull'effetto che la NIV ha quando viene aggiunta all'ACT o quali pazienti possano trarre i maggiori benefici. Nessuno studio ha confrontato l'effetto dell'ACT assistita con NIV alla clearance con supporto di ossigeno nei pazienti che desaturano. Sono necessarie ricerche più approfondite sull'uso della NIV come aggiunta all'ACT per identificare pienamente i benefici a breve e a lungo termine e possibilmente guidare la selezione dei pazienti (75). Clinicamente, è stato riportato che la NIV può essere usata durante l'esercizio fisico, è stata utilizzata per ridurre la dispnea, migliorare l'ossigenazione e, in ultima analisi, migliorare la tolleranza all'esercizio nei pazienti con malattia respiratoria avanzata (83,84).

Uno studio di controllo randomizzato che ha coinvolto 13 partecipanti pediatrici affetti da FC (di età compresa tra i 7 e i 16 anni), ha confrontato l'effetto dell'assenza di NIV e dell'uso della NIV sulla distanza di cammino di 6 minuti su un tapis roulant (85). I risultati hanno mostrato un certo miglioramento della distanza percorsa, un miglioramento dei risultati della funzione polmonare (FEV1 e FVC [capacità vitale forzata, ovvero la massima quantità di aria che il paziente può espirare forzatamente dopo un'inspirazione]) e una minore riduzione della saturazione periferica dell'ossigeno dopo il test quando è stata utilizzata la NIV.

Uno studio preliminare cross-over che ha coinvolto 9 pazienti da FC ha dimostrato un miglioramento significativo della saturazione periferica dell'ossigeno e un certo

miglioramento dei gas ematici durante i test submassimali quando la NIV è stata combinata con l'ossigeno rispetto all'ossigeno da solo.

Rodriguez et al (86) hanno condotto uno studio per esaminare gli effetti sui risultati dei test incrementali su treadmill confrontando l'uso della NIV con quello del solo ossigeno in 8 adulti con FC.

Non sono state rilevate differenze significative nella funzione polmonare, nella saturazione dell'ossigeno o nel tasso di dispnea percepita tra i due gruppi.

Sono necessarie ulteriori ricerche sui benefici della NIV per le persone con FC con ridotta tolleranza all'esercizio.



*Fig.12: Paziente con NIV*

#### **4.1 NIV per l'insufficienza respiratoria**

Il peggioramento dell'insufficienza respiratoria ipercapnica, come marker del deterioramento polmonare, è stato fortemente legato alla riduzione della sopravvivenza (87,88,89).

La prevenzione degli effetti fisiologici, psicologici e metabolici dell'ipercapnia e dell'acidosi sostenute (84) mediante l'applicazione precoce di un supporto ventilatorio a due livelli può essere utile. La NIV è entrata a far parte della pratica clinica come strumento per il ponte verso il trapianto nei pazienti adulti affetti da FC con grave insufficienza respiratoria pericolosa per la vita (90-92).

Le relazioni descrivono anche il suo uso al di là del ponte verso il trapianto nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica consolidata.

Uno studio retrospettivo su 20 anni di pratica clinica della NIV in 47 persone con FC ha dimostrato che la metà dei pazienti trattati con NIV a lungo termine non era in lista per il trapianto.

I dati suggeriscono che in questa popolazione di pazienti con FC grave, l'inizio e l'uso a lungo termine della NIV possono aver contribuito a rallentare o invertire il declino della funzione polmonare (93).

Uno studio caso-controllo su 12 partecipanti adulti affetti da FC con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza e una riduzione del numero di esacerbazioni per coloro che hanno iniziato a praticare la NIV, rispetto a coloro che hanno continuato con l'ossigenoterapia a lungo termine (94). La riduzione delle esacerbazioni polmonari nei pazienti non sottoposti a trapianto è stata osservata anche in un altro piccolo studio su 11 pazienti con FC. Questo studio ha confrontato i dati di un anno prima e dopo la NIV notturna, fornendo un certo supporto per l'inizio precoce della NIV. (95).

Non esistono studi che esplorino l'uso della NIV a breve termine durante le esacerbazioni respiratorie acute ipercapniche.

Un piccolo studio qualitativo che ha utilizzato interviste semi-strutturate con 9 adulti affetti da FC che utilizzano la NIV a lungo termine, 5 dei quali erano in lista per il trapianto, ha evidenziato che la NIV ha fornito un sollievo positivo dai sintomi e ha migliorato la qualità della vita, suggerendo che si tratta di un'opzione terapeutica accettabile e apprezzata dai pazienti adulti affetti da FC (96).

## 4.2 NIV per l'ipoventilazione notturna

Due studi randomizzati e controllati su adulti, con un totale di 27 partecipanti, hanno valutato l'uso della NIV per l'ipoventilazione notturna (84,88,97). Questi studi dimostrano che sia la NIV che l'ossigenoterapia possono correggere la desaturazione notturna.

Rispetto all'ossigenoterapia, la NIV attenua l'aumento dell'ipercapnia durante il sonno (84,98).

Se utilizzata per 6 settimane, la NIV ha migliorato i sintomi toracici, la dispnea da sforzo e il picco di capacità dell'esercizio rispetto al placebo (97).

Esistono rapporti variabili sulla tolleranza e sulla preferenza personale per l'ossigenoterapia o la NIV.

## 4.3 Ossigeno e NIV

In presenza di ipercapnia significativa, può essere necessario prendere in considerazione la ventilazione non invasiva (NIV) insieme all'integrazione di ossigenoterapia.

Esistono numerosi rapporti sull'uso della NIV in pazienti con insufficienza respiratoria dovuta a una malattia polmonare FC grave o in fase terminale. Esiste una serie di studi che esaminano anche i benefici dell'uso della NIV nel sonno (con o senza ossigeno supplementare) e i miglioramenti della NIV nei pazienti con insufficienza respiratoria.

L'uso della pressione positiva continua nasale delle vie aeree (CPAP) o della ventilazione supportata da pressione bilivello ha dimostrato un miglioramento della saturazione di ossigeno sia durante il sonno non-REM sia durante il sonno REM. Si è ipotizzato che ciò sia dovuto alla prevenzione della chiusura delle vie aeree, al mantenimento dei volumi polmonari di fine espirazione e alla riduzione del lavoro respiratorio con una possibile riduzione del fabbisogno di ossigeno nella respirazione (99-101).

La NIV è risultata efficace nel minimizzare il grado di ipoventilazione che si verifica durante il sonno, come evidenziato dai campioni di gas del sangue arterioso (ABG) che mostrano un miglioramento del pH e una tendenza verso una riduzione della PaCO<sub>2</sub> dopo una notte di NIV rispetto al solo ossigeno supplementare.

I miglioramenti nell'ossigenazione notturna e le riduzioni di CO<sub>2</sub> con la NIV sono stati ottenuti senza modificare la qualità o l'efficienza del sonno (100,102,104).

Un recente studio che ha esaminato l'uso della NIV + O<sub>2</sub> rispetto alla sola ossigenoterapia in pazienti con ipossiemia notturna, in assenza di ipercapnia notturna, ha rilevato che i pazienti in NIV avevano meno probabilità di sviluppare ipercapnia, di richiedere un trapianto polmonare o di morire alla fine dei 12 mesi, rispetto al gruppo con sola ossigenoterapia (103).

Ulteriori indagini sul ruolo dell'ossigeno nei pazienti con FC, per quanto riguarda il potenziale miglioramento della funzione diurna e i benefici in termini di sopravvivenza, sono giustificati per determinare quando e come l'ossigenoterapia dovrebbe essere utilizzata al meglio.

Nonostante l'uso diffuso dell'ossigenoterapia notturna e il crescente interesse per la NIV nei pazienti affetti da FC e desaturazione notturna, rimangono molti interrogativi sull'efficacia di queste terapie nel modificare positivamente la funzione diurna, come ponte per il trapianto nella malattia in fase terminale e per la sopravvivenza a lungo termine (99,101).

#### **4.4 Ossigenoterapia notturna**

È noto che lo sviluppo di ipossiemia e ipercapnia notturne è un indicatore prognostico sfavorevole nella FC.

Tuttavia, non esistono linee guida specifiche per la malattia che suggeriscano il momento ottimale per l'inizio dell'ossigenoterapia notturna o supplementare nei pazienti con FC (105,106).

Di conseguenza, i pazienti possono essere trattati in modo non ottimale e devono essere rivisti regolarmente per garantire la terapia più appropriata.

L'ipossiemia correlata al sonno è definita dalla misurazione di una SpO<sub>2</sub> notturna < 93,8% (108-110).

Il tempo trascorso al di sotto del 93,8% può essere compreso tra il 5-30% del tempo totale di sonno prima che possa evolvere in ipossiemia notturna (111). Alcuni lavori in

letteratura considerano l'ipossiemia come una SpO<sub>2</sub> inferiore al 90% per più del 10% della notte (107).

È riconosciuto che la desaturazione notturna è più frequente nei pazienti con malattia in peggioramento e in particolare in quelli con FEV<sub>1</sub> < 65%, anche se presentano saturazioni di ossigeno diurne normali. Inoltre, coloro che hanno una saturazione basale tra il 93-94% sono a rischio di ipossiemia notturna (89,99,100,105,112).

La desaturazione notturna è stata associata a una maggiore difficoltà nell'esecuzione delle terapie, a un aumento della dispnea da sforzo e a una compromissione delle prestazioni neurocognitive, allo sviluppo dell'ipertensione polmonare e all'incapacità di svolgere le normali funzioni fisiche.

L'ipossiemia notturna può passare inosservata a causa della mancanza di sintomi.

Tuttavia, uno studio ha riscontrato che i pazienti che riferivano dolore cronico dovuto a cefalea da ipossia/ipercapnia avevano di conseguenza un sonno disturbato, che può causare ulteriori danni al paziente in quanto un sonno insufficiente può essere collegato a disfunzioni cardiovascolari, metaboliche, immunitarie e neurocognitive (110,112).

Sebbene non sia stata ancora studiata in soggetti con FC, l'ipossiemia cronica e intermittente è stata collegata a un'inflammatione sistemica di basso grado in altre patologie e potrebbe peggiorare l'inflammatione delle vie aeree e la distruzione dei tessuti già presenti, caratteristiche della malattia polmonare della FC (111).

Prima che si sviluppi l'ipossiemia diurna a riposo, molti pazienti sviluppano una desaturazione di ossigeno notturna o durante il sonno, dovuta a una combinazione di cambiamenti fisiologici nella meccanica della respirazione e deresponsabilizzazione dei muscoli ventilatori, soprattutto durante il sonno REM.

In assenza di ipossiemia diurna o legata all'esercizio fisico, è stata dimostrata l'evidenza di una desaturazione legata al sonno, che può essere clinicamente significativa (105,106,108,112).

Ad ogni modo, in caso di dispnea da sforzo, è prudente valutare la presenza di una desaturazione notturna.

Il monitoraggio della PaO<sub>2</sub> serale e della PaCO<sub>2</sub> mattutina sono risultati migliori predittori della desaturazione notturna rispetto alle misurazioni della funzione polmonare. Inoltre, la PaO<sub>2</sub> serale nei soggetti con patologia da moderata a grave (PaO<sub>2</sub>

42-84 mmHg) ha contribuito in modo significativo alla previsione di un aumento dell'anidride carbonica transcutanea (TcCO<sub>2</sub>) dal sonno non-REM a quello REM. Ci sono poche prove che identificano un beneficio significativo dalla somministrazione di ossigeno notturno supplementare nella malattia polmonare avanzata. Tuttavia, ha migliorato i livelli di sonno non-REM e REM, l'ossigenazione notturna e la partecipazione alle attività della vita quotidiana, come la frequenza scolastica e lavorativa (99,100,101,105,106,108,109,113).

## CAPITOLO 5: STUDIO SPERIMENTALE

### 5.1 Disegno dello studio

Nei pazienti affetti da FC la fisioterapia respiratoria gioca un ruolo chiave per quanto riguarda il miglioramento della funzione polmonare e la qualità di vita.

Sebbene la FC sia una malattia mortale, si sta assistendo ad un aumento della sopravvivenza con un'età media calcolata di circa 46,2 anni (114). Questo traguardo oggi è possibile sia grazie alla diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale e allo sviluppo di centri di cura FC multidisciplinari (115), sia grazie al recente sviluppo di terapie geniche con modulatori della proteina CFTR. Questi farmaci di nuova generazione impattano positivamente sullo stato di salute di tutti i pazienti affetti da FC che possono accedervi per mutazione. Studi affermano come sia importante però continuare a mantenere le cure di base e la massima aderenza alle indicazioni riabilitative. Questo è fondamentale per prevenire le infezioni batteriche che i modulatori non sono comunque in grado di eliminare, sebbene, migliorando la reologia delle secrezioni, ne permettono un migliore controllo attraverso una serie di strategie utilizzate per eliminare il muco in eccesso. Lo scopo della fisioterapia respiratoria è ridurre l'ostruzione causata dalle secrezioni che occupano il lume delle vie aeree e quindi prevenire e/o trattare le infezioni delle vie respiratorie, riespandere le aree collassate del polmone, migliorando così gli scambi gassosi e diminuendo la risposta infiammatoria (116).

Alla luce dei cambiamenti clinici del paziente FC che accede a tali terapie innovative, è stato necessario per i fisioterapisti che si occupano di disostruzione bronchiale in FC, rivedere le strategie di drenaggio più efficaci per garantire una corretta clearance delle secrezioni. L'intervento del fisioterapista deve essere anche mirato all'educazione del paziente ad una corretta gestione della tosse, prevenendo eventuali episodi di emottisi dovuti ad eccessivo sforzo. Mentre prima dei modulatori sono numerosi gli studi che mostrano come nella popolazione FC l'aderenza al programma riabilitativo sia fondamentale per garantire la stabilità clinica, un miglioramento dei valori spirometrici e un incremento degli scambi gassosi diurni e notturni, sono ancora pochi gli studi che indagano in maniera oggettiva in che modo la terapia con farmaci modulatori abbinata ad una fisioterapia respiratoria individualizzata possano impattare, oltre che sulla

funzionalità polmonare anche nell'ossimetria notturna e sulla modifica del fabbisogno di ossigeno notturno. Da questo interesse nasce l'idea di elaborare un disegno di studio retrospettivo e prospettico in una popolazione FC in terapia con ETI (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) in NNIV abbinata o non ad ossigenoterapia notturna ed educata ad una disostruzione bronchiale personalizzata.

La necessità di personalizzare ulteriormente la disostruzione bronchiale in pazienti in terapia con ETI deriva dal fatto che i farmaci modulatori sono in grado di ridurre l'espettorato, in quanto favoriscono una maggiore fluidità delle secrezioni che da abbondanti diventano a poco a poco più scarse, sebbene sempre presenti e da drenare in maniera efficace e senza sforzo.

Per il fisioterapista respiratorio la guida ad una corretta disostruzione bronchiale è data dalla visione dei referti TC, l'auscultazione toracica e il confronto in equipe.

## **5.2 Obiettivo dello studio**

L'obiettivo dello studio è indagare come si modifica il fabbisogno di ossigeno notturno e/o l'utilizzo della NNIV, la Spo2 notturna e le variazioni di FEV1 (volume espiratorio massimo in un secondo), FVC (capacità vitale forzata), FEF25-75 (flusso espiratorio forzato durante l'espirazione del 25-75% della FVC) in 10 pazienti FC in terapia con ETI in carico presso il Centro di Fibrosi Cistica di Ancona, educati ad una fisioterapia respiratoria individualizzata per garantire una corretta clearance bronchiale. Le misure di outcome sono state rilevate a T0 (inizio di assunzione di farmaci modulatori e inizio revisione delle strategie di disostruzione), T1 (1 mese da inizio ETI+ FT), T2 (3 mesi), T3 (6 mesi) fino al T4 (1 anno). La revisione alla fisioterapia adattata al cambiamento clinico del paziente è stata quotidiana ed ha avuto la durata di 2 settimane, in regime di ricovero.

## **5.3 Endpoint primario**

Osservare in che modo nella popolazione FC in trattamento con ETI e NNIV l'esecuzione di una fisioterapia respiratoria individualizzata possa contribuire al miglioramento della saturazione notturna e alla riduzione della NNIV e ossigenoterapia.

## **5.4 Endpoint secondario**

Osservare se anche nella popolazione FC in trattamento con ETI in NNIV l'esecuzione di una fisioterapia respiratoria individualizzata contribuisce al miglioramento e la stabilità nel tempo di altri outcome clinici e funzionali quali FEV1, FVC, FEF2575.

## **5.5 Popolazione**

Sono arruolati in questo studio 10 pazienti del Centro Regionale Fibrosi Cistica (CRFC) delle Marche (Ospedali Riuniti, Ancona) che rispettano tutti i criteri di inclusione ed esclusione.

I pazienti eleggibili risultano essere 10, tutti in terapia con farmaci modulatori di nuova generazione: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

## **5.6 Criteri di inclusione**

I criteri di inclusione riguardano:

- Soggetti con diagnosi di Fibrosi Cistica che hanno iniziato terapia con ETI
- Pazienti di genere maschile e femminile
- Età > 18 anni
- Utilizzo di NNIV abbinata o non ad ossigenoterapia

## **5.7 Criteri di esclusione**

- Soggetti che non assumono i farmaci modulatori
- Pazienti non collaboranti e/o con deficit cognitivi

## **5.8 Materiali e metodi**

Il campione arruolato comprende pazienti che hanno iniziato l'assunzione di ETI in regime di ricovero, sottoposti a NNIV e già educati in precedenza alla fisioterapia

respiratoria. La pratica della fisioterapia respiratoria nel paziente affetto da FC è infatti raccomandata fin dalla diagnosi, che, per la quasi totalità dei pazienti viene fatta alla nascita. L'assunzione dei farmaci modulatori determina una variazione della reologia delle secrezioni e della quantità, per cui i pazienti arruolati in questa tesi, dall'inizio dell'assunzione dei farmaci sono stati sottoposti a revisione della fisioterapia respiratoria.

L'educazione alla fisioterapia ha avuto una durata di 2 settimane, in regime di ricovero, ed è stata quotidiana. In base a TC, preferenze del paziente ed auscultazione, dopo confronto in equipe sono state scelte le seguenti strategie di distruzione bronchiale per i 10 pazienti di questo studio:

4 pazienti hanno praticato ACBT con NIV, 1 solo ACBT, 1 EDIC + ELTGOL, 1 solo pep-mask, 1 pep-mask + EDIC, 1 pep-mask + ACBT, 1 EDIC con NIV.

Tutti i pazienti sono stati sorvegliati tramite telemonitoraggio, dotati di uno spirometro e ossimetro domiciliare per rilevare i parametri a T1, T2, T3 e T4.

Nell'immagine seguente (vedi fig.13) è possibile osservare come appare nella piattaforma di telemonitoraggio un tracciato dell'ossimetria notturna, in questo caso svolta con ausilio di NIV + 1 L/min di ossigeno.

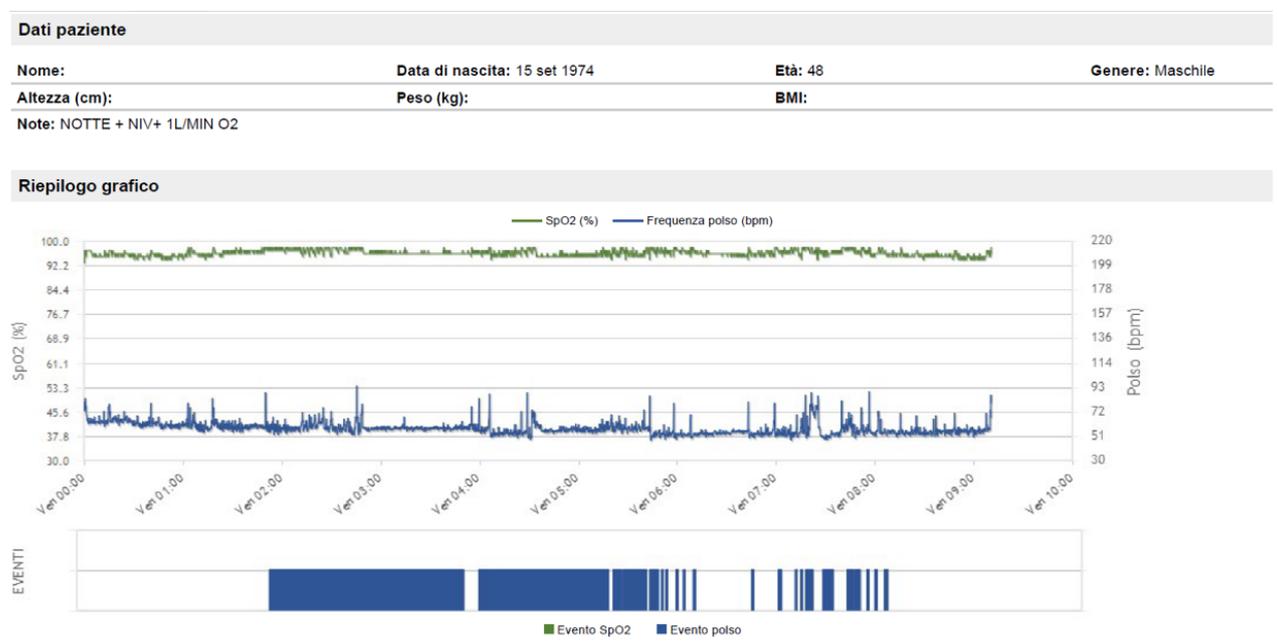
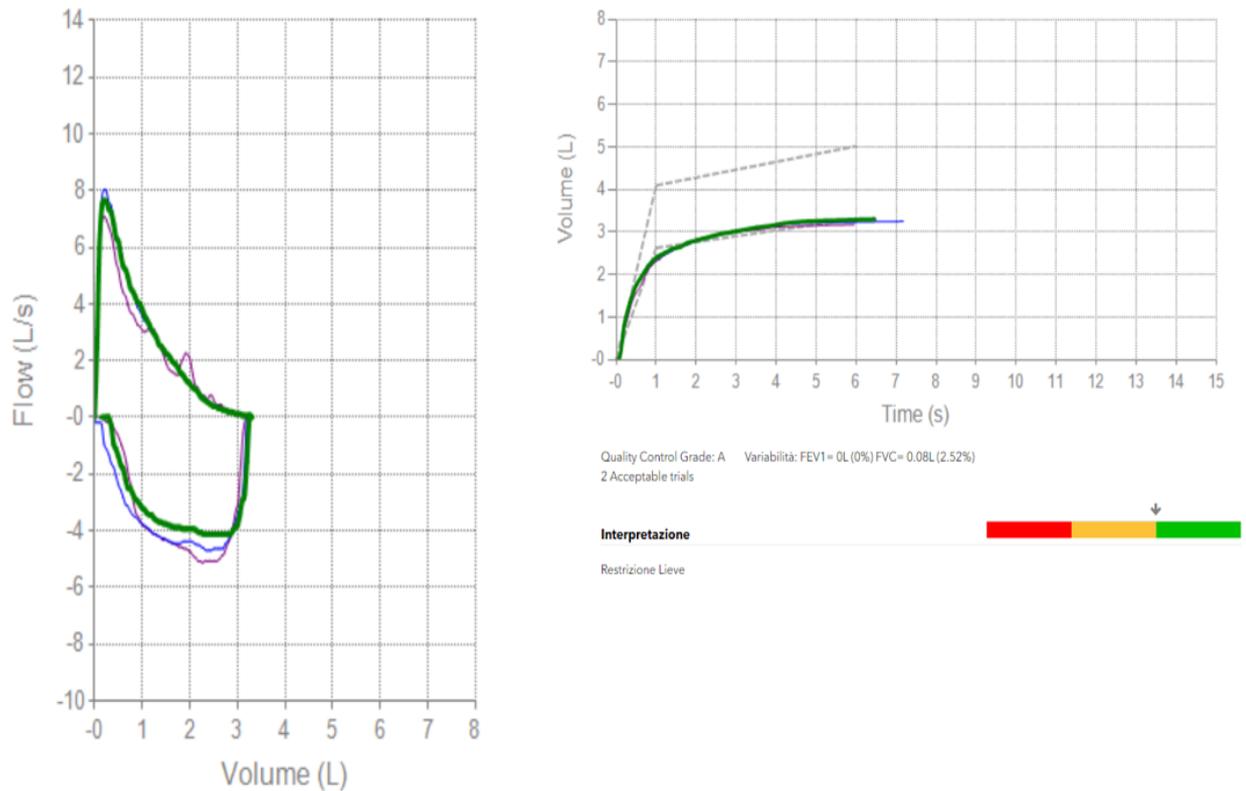


Fig.13: Tracciato dell'ossimetria notturna

I due tracciati successivi invece sono due referti di una spirometria che rappresentano rispettivamente la curva flusso-volume e quella volume-tempo (vedi fig.14)



*Fig.14: Rappresentazioni grafiche della curva flusso-volume (a sinistra) e della curva volume-tempo (a destra) di una spirometria*

La morfologia della rappresentazione grafica della curva flusso-volume consente il riconoscimento degli artefatti e i pattern caratteristici di malattia ostruttiva o restrittiva. La curva volume-tempo permette di visualizzare l'inizio e la fine dell'espirazione, il FEV1 e la FVC.

## 5.9 Risultati

Dall'analisi dei dati emerge in che modo sia variata nel tempo la saturazione di ossigeno notturna nei pazienti arruolati nello studio osservazionale. In particolare, questa tende a migliorare in T1 (+0,7%), in T2 (+0,8%) fino a T3 in cui si assiste al picco di incremento (+1%). Ad un anno si osserva invece un apparente calo dei valori. Questo accade poiché dal terzo al sesto mese di follow-up (FU) alcuni dei pazienti, dopo indicazione medica, dismettono la NNIV e/o riducono il fabbisogno di ossigeno notturno. I valori di Spo2 notturna che dunque si registrano ad un anno sono ottenuti senza il beneficio o con beneficio parziale di ossigeno e NIV. La decisione di dismettere il ventilatore o di ridurre l'ossigeno in questi pazienti è stata favorita dal miglioramento dei valori di Spo2 notturna rilevati nel tempo come si evince dal grafico che segue (vedi fig.15).

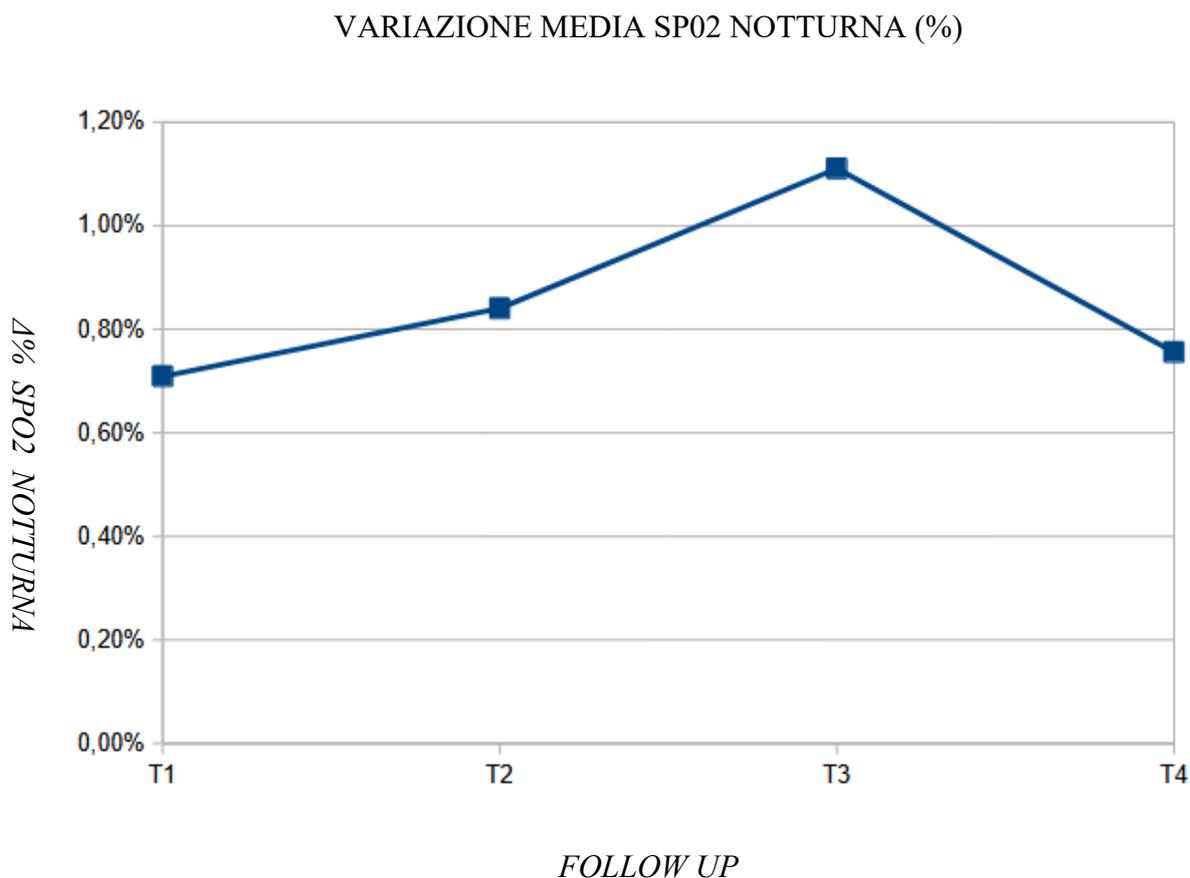


Fig.15: Variazione media percentuale della Sp02 nei vari follow up

Nello specifico, i pazienti osservati nello studio, che per un anno hanno continuato a svolgere la fisioterapia respiratoria come educati al tempo T0, hanno beneficiato di questo trattamento combinato come si osserva dai grafici seguenti (vedi fig.16 e fig.17).

### MODALITA' RIPOSO NOTTURNO T0

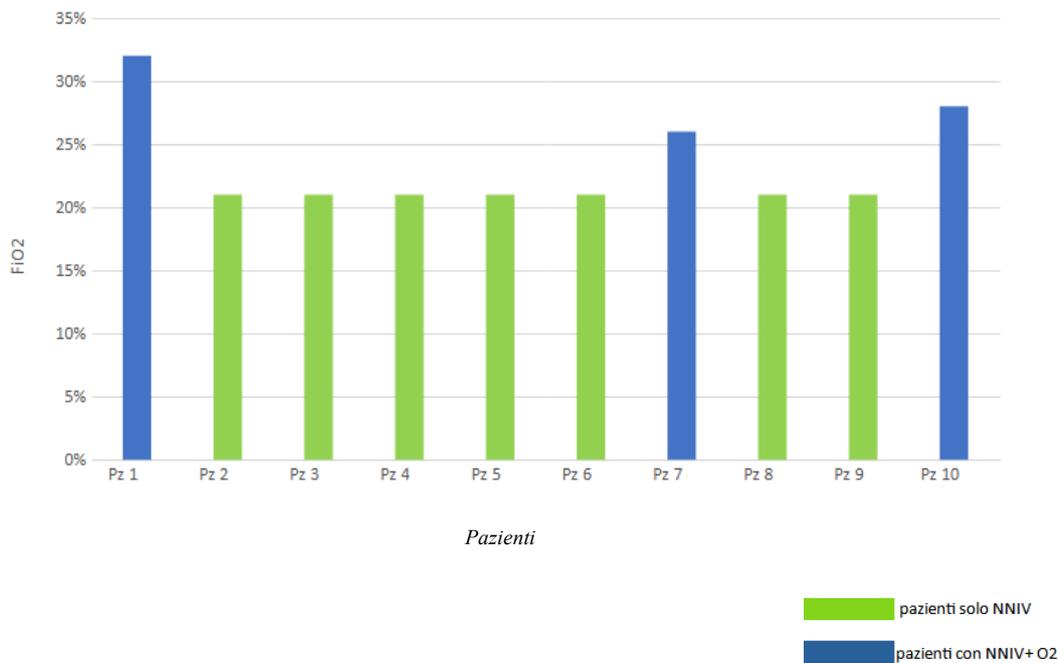


Fig.16: Pazienti in modalità riposo notturno al T0

### MODALITA' RIPOSO NOTTURNO T2

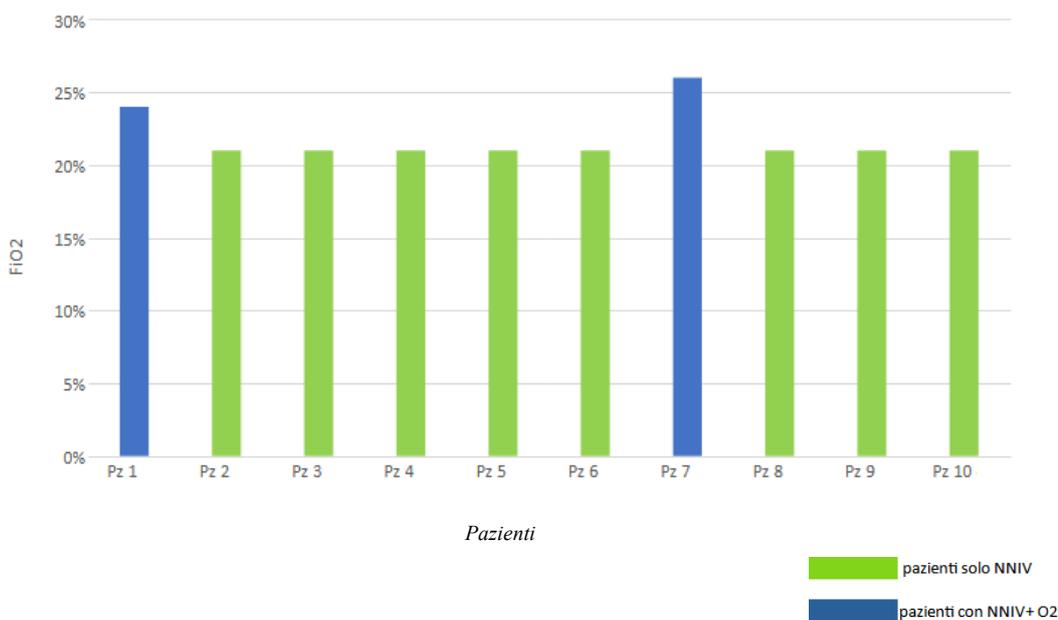


Fig.17: Pazienti in modalità riposo notturno al T2

L'utilizzo di ossigenoterapia è stato espresso graficamente in termini di frazione inspirata di ossigeno (FiO2) secondo la formula  $FiO_2\% = 20 + (4 \times L/\text{min } O_2)$ .  
 Tutti i pazienti mantengono la NNIV; dei 3 pz che oltre alla NNIV utilizzavano anche ossigeno, uno lo riduce (da 32% a 24%), uno lo dismette, il terzo lo mantiene invariato. Ad un anno, con il miglioramento della SpO2 notturna si assiste alla dismissione della NNIV in ben 5 pazienti, mentre 3 pazienti mantengono invariate le modalità di riposo notturno (vedi fig.18)

#### MODALITA' RIPOSO NOTTURNO T4

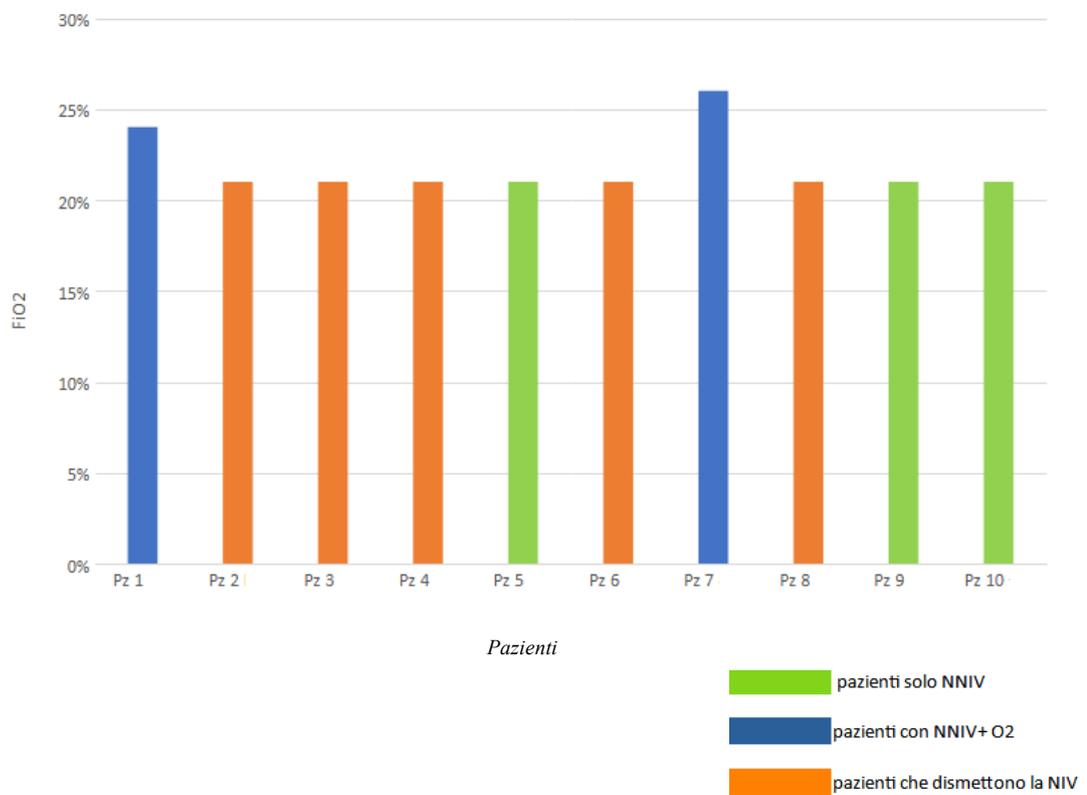
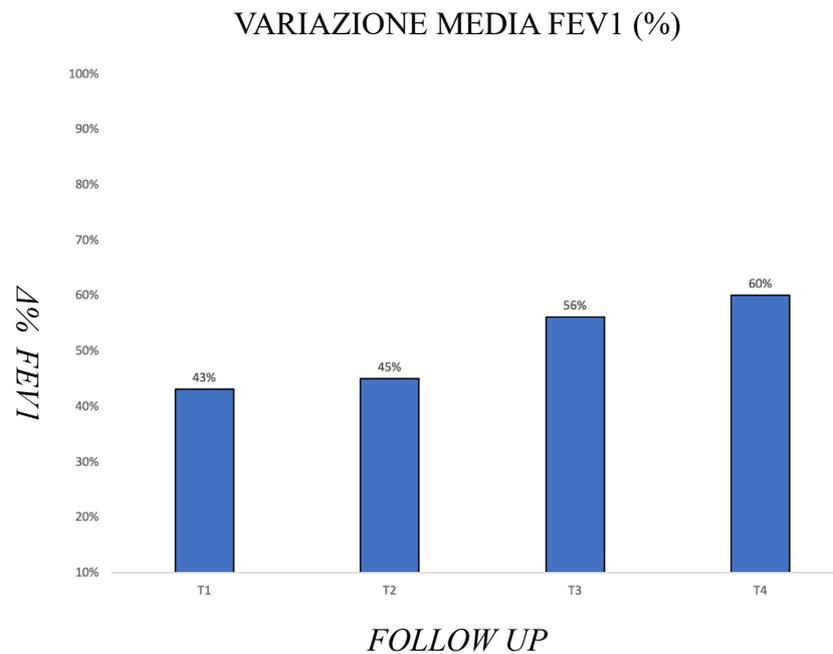


Fig.18: Pazienti in modalità riposo notturno al T4

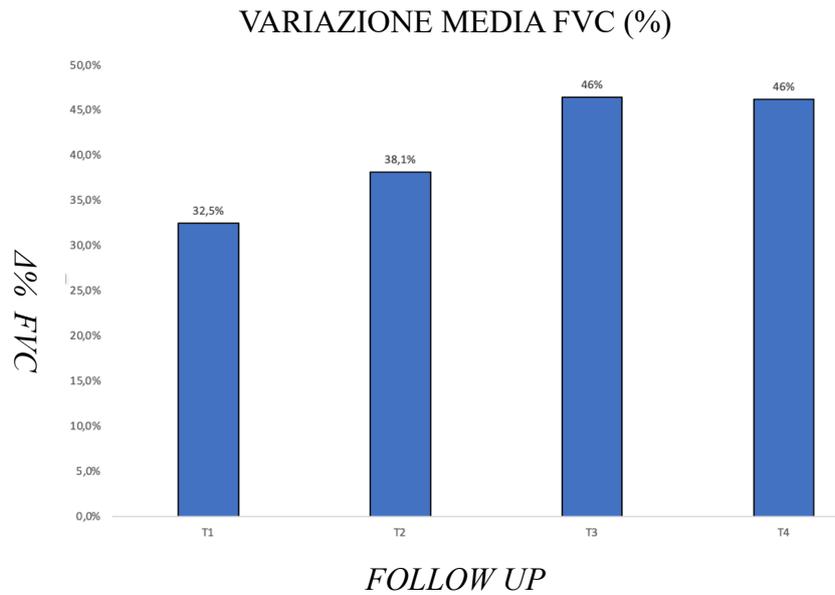
Analizzando i grafici delle percentuali di variazione media dei valori spirometrici FEV1, FVC E FEF2575 si può notare come subiscono un miglioramento nel tempo, in particolare al T4.

Dopo un mese dall'inizio dell'assunzione di ETI e revisione delle strategie di disostruzione, la variazione media del FEV1 (vedi fig.19) aumenta del 43% (T1), al T2 sale al 45%, al T3 al 56%, fino ad arrivare al 60% dopo un anno rispetto al basale (T4).



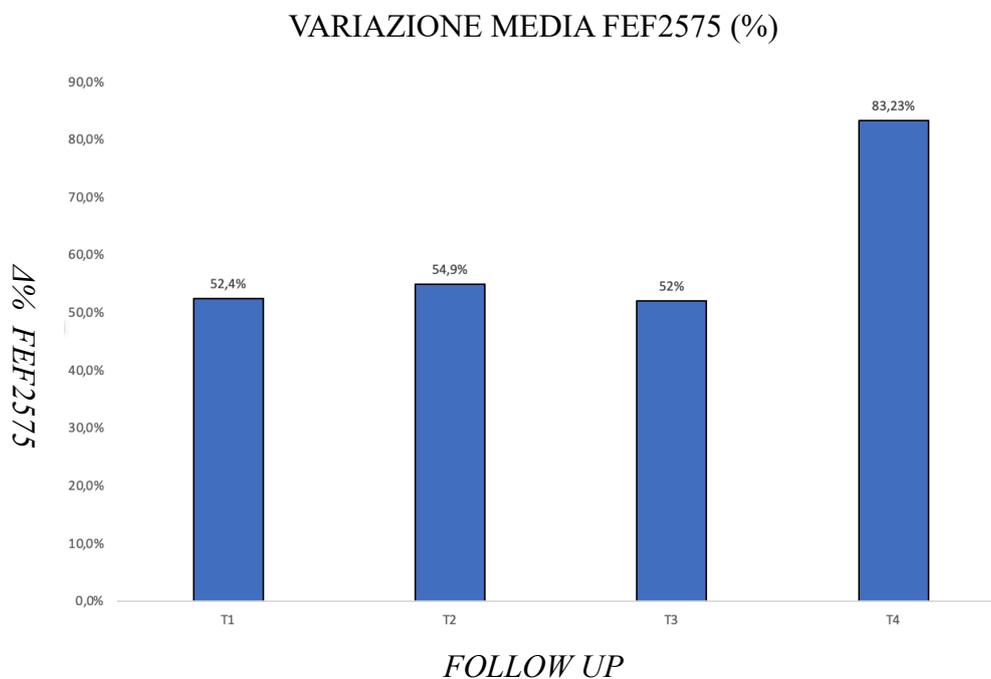
*Fig.19: Variazione media percentuale del FEV1 al follow up*

Meno marcato risulta essere l'incremento della variazione media percentuale della FVC (vedi fig.20); infatti, si passa da una variazione del 32,5% a T1, del 38% a T3, fino a raggiungere il 46% sia al T3, sia al T4.



*Fig.20: Variazione media percentuale della FVC al follow up*

La variazione media percentuale del FEF2575 (vedi fig.21) è quella che al T4 raggiunge il picco massimo arrivando all' 83% rispetto al basale. Dai dati risulta che a T1 la variazione media è del 52%, poi a T2 del 55% per poi ritornare al T3 al 52%.



*Fig.21: Variazione media percentuale del FEF2575 al follow up*

## 5.9 Discussione e conclusioni

Osservando i dati ottenuti dallo studio si può affermare che anche nell'era dei farmaci modulatori la fisioterapia respiratoria individualizzata contribuisce al miglioramento clinico dei pazienti affetti da FC.

Dai risultati, infatti, si registra un incremento generale della funzionalità respiratoria in tutti i pazienti e, in particolar modo, si osserva l'incremento maggiore per il parametro FEF25-75%; questo rappresenta il flusso espiratorio forzato durante l'espiazione del 25-75% della FVC e viene tenuto in considerazione per valutare l'ostruzione delle piccole vie aeree.

Questo ci induce a pensare che una fisioterapia respiratoria individualizzata è capace di agire sui distretti polmonari più profondi grazie al miglioramento della reologia delle secrezioni determinata dall'assunzione del modulatore del CFTR.

Le indicazioni e le controindicazioni della fisioterapia non devono mai essere formulate in relazione ad entità nosologiche, ma in base ad una valutazione clinica del grado di ostruzione broncopolmonare.

L'elemento determinante da considerare è il carattere multifattoriale dell'ostruzione bronchiale, coesistendo in gradi diversi edema, broncospasmo ed ipersecrezione.

Ciò significa che patologie di natura differente hanno una espressione clinica simile, ma individuale, che sfugge ad una standardizzazione terapeutica.

L'auscultazione costituisce uno strumento prezioso per porre l'indicazione ad una determinata tecnica ed assicurarne l'immediata valutazione clinica. Essa permette di cogliere anomalie locoregionali distali e poco evidenti, talvolta limitate alle dimensioni della membrana stetoscopica, inaccessibili ad altre indagini strumentali.

Le prove funzionali respiratorie, captando un segnale globale alla bocca, sono troppo poco selettive per rilevare lesioni loco-regionali periferiche o per valutarle in corso di seduta terapeutica e successivamente ad essa.

L'auscultazione consente di apprezzare l'evoluzione nel corso della medesima seduta terapeutica. L'analisi fisico-acustica dei rumori polmonari normali ed aggiunti apre alla fisioterapia una nuova via di valutazione oggettiva, a condizione di riferirsi ad una nomenclatura oggettiva e scientifica che richiede tuttora un consenso (117).

È importante sottolineare come l'obiettivo della tesi non è stato confrontare le tecniche utilizzate nei pazienti, ma verificare se anche nell'era dei farmaci modulatori del CFTR la chiave di un trattamento efficace sia la personalizzazione degli interventi riabilitativi. Infatti, la letteratura dimostra come non esiste una strategia disostruttiva che sia migliore tra tutte, ma migliore è quella che si adatta alle necessità del paziente e alla sua clinica (119).

Di fondamentale importanza per lo sviluppo dello studio è stato senz'altro l'utilizzo del telemonitoraggio che ha permesso di sorvegliare e verificare l'andamento clinico dei pazienti.

Tra i punti deboli invece ricade la mancata inclusione di pazienti pediatriche, il campione esiguo e il mancato monitoraggio dell'aderenza alla pratica della fisioterapia respiratoria.

L'assenza di un gruppo di controllo è invece dovuta a principi etici; non può infatti essere eticamente corretto chiedere ad un gruppo di pazienti di non svolgere la fisioterapia respiratoria per poterne dimostrare i veri meriti nei miglioramenti clinici, dal momento che da vari studi presenti in letteratura risulta fortemente raccomandata per questa patologia.

Questo lavoro di tesi vuole dimostrare come anche nel futuro della Fibrosi Cistica sarà fondamentale la sinergia tra medico e fisioterapista per il raggiungimento di obiettivi clinici che cambiano notevolmente la qualità di vita del paziente.

In particolare, questo lavoro ha dato la possibilità di dimostrare come in una popolazione di 10 pazienti che utilizzava NNIV notturna, l'approccio multidisciplinare ha portato alla dismissione della ventilazione in ben 5 di questi.

Questo ci dà la possibilità di dedurre che si può migliorare la qualità di vita del paziente con FC in quanto è noto come l'utilizzo di dispositivi come la NIV possa impattare positivamente sul suo stato di salute, ma al tempo stesso può anche generare problematiche psico-emotive, per esempio, in un rapporto di coppia o nella gestione del ventilatore quando il paziente si trova a dormire fuori casa per vari motivi, lavorativi o personali, potendo causare disagio alla persona.

Il vantaggio di dismettere la NIV risulta evidente in quanto in letteratura si trovano studi che mostrano le complicanze che possono verificarsi durante il suo utilizzo, alcune di queste sono per esempio:

- ulcerazioni al ponte nasale o viso;
- distensione gastrica;
- secchezza e congestione oro-nasale;
- possibile diminuzione della gittata cardiaca.

In conclusione, possiamo ribadire che i professionisti sanitari che si occupano di pazienti affetti da FC devono rivedere e ottimizzare regolarmente i tipi e le tecniche di trattamento secondo le ultime evidenze presenti in letteratura, ricordando che anche le preferenze del paziente sono importanti per ottenere i migliori risultati di clearance delle vie aeree.

Questo processo di educazione continua al paziente in base ai cambiamenti clinici, senz'altro dovuti ai benefici apportati dalla ricerca, sarà fondamentale per il futuro in Fibrosi Cistica.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Anastasi G. et al. Trattato di Anatomia Umana - Edi-Ermes, 2012
- [2] Battaglia-Mayer et al. Fisiologia medica, II edizione - Edi-ermes, 2010
- [3] Joseph M. Collaco e Kimberly M. Dickinson, American Academy of Pediatrics, 2021
- [4] Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020 May 26;11(6):589. doi: 10.3390/genes11060589. PMID: 32466381; PMCID: PMC7348877.]
- [5] Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021 Feb;42(2):55-67. doi: 10.1542/pir.2019-0212. PMID: 33526571; PMCID: PMC8972143
- [6] FFC Ricerca - Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi Cistica - ETS, <https://www.fibrosicisticaricerca.it>
- [7] McIlwaine, M.P. et al. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2014; 20(6): 613-617.
- [8] Warnock L, Gates A, van der Schans CP. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochr Database Syst Rev*. (2013). doi: 10.1002/14651858.CD001401.pub2
- [9] Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care*. (2001) 46:1276–93.
- [10] Hill K, Patman S, Brooks D. Effect of airway clearance techniques in patients experiencing an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Chron Respir Dis*.(2010) 7:9–17. doi: 10.1177/1479972309348659

- [11] Lapin CD. Airway physiology, autogenic drainage, and active cycle of breathing. *Respir Care*. (2002) 47:778–85.
- [12] Pryor JA, Webber BA, Hodson ME. Effect of chest physiotherapy on oxygen saturation in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. (1990) 45:77. doi: 10.1136/thx.45.1.77
- [13] Menkes HA, Traystman RJ. Collateral ventilation. *Am Rev Respir Dis*. (1977) 116:287–309.
- [14] Cecins NM, Jenkins SC, Pengelley J, Ryan G. The active cycle of breathing techniques—to tip or not to tip?. *Respir Med*. (1999) 93:660–5. doi: 10.1016/S0954-6111(99)90107-5
- [15] Daniels. T. Physiotherapeutic management strategies for the treatment of cystic fibrosis in adults. *J Multidiscip Healthc* 2010; 19(3): 201-12.
- [16] McIlwaine M. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007; 8:8-16.
- [17] Webber BA et al. Effects of postural drainage incorporating the forced expiration technique, on pulmonary function in cystic fibrosis. *Br J of Dis Chest* 1986; 80:353-9.
- [18] McCarren B, Alison JA, Herbert RD. Vibration and its effect on the respiratory system. *Aust J Physiother*. (2006) 52:39–43. doi: 10.1016/S0004-9514(06)70060-5
- [19] Elkins M, Jones A, van der Schans CP. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochr Database Syst Rev*. (2006) CD003147.

- [20] Lee AL, Burge A, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochr Database Syst Rev.* (2013) CD008351. doi: 10.1002/14651858.CD008351.pub2
- [21] Main E, Prasad A, Schans C. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *Cochr Database Syst Rev.* (2005) 1:CD002011.
- [22] Gallon A. Evaluation of chest percussion in the treatment of patients with copious sputum production. *Respir Med.* (1991) 85:45–51. doi: 10.1016/S0954-6111(06)80209
- [23] Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax.* (2009) 64 (Suppl. 1):i1–52. doi: 10.1136/thx.2008.110726
- [24] Postiaux G, Lens E, Alsteens G. L'Expiration Lente Totale Glotte Ouverte en décubitus Latéral (ELTGOL): nouvelle manoeuvre pour la toilette bronchique objectivée par vidéobronchographie. *Ann Kinésithér* 1987; 14: 341–350.
- [25] Martins JA, Dornelas de Andrade A, Britto RR, et al. Effect of slow expiration with glottis opened in lateral posture (ELTGOL) on mucus clearance in stable patients with chronic bronchitis. *Respir Care* 2012; 57: 420–426.
- [26] Button BM, Button B. Structure and function of the mucus clearance system of the lung. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3
- [27] Kim CS, Iglesias AJ, Sackner MA. Mucus clearance by two-phase gas–liquid flow mechanism: asymmetric periodic flow model. *J Appl Physiol* (1985) 1987; 62: 959–971.
- [28] Lanza FC, Alves CS, dos Santos RL, et al. Expiratory reserve volume during slow expiration with glottis opened in infralateral decubitus position (ELTGOL) in chronic

pulmonary disease: technique description and reproducibility. *Respir Care* 2015; 60: 406–411.

[29] Van der Schans CP. Bronchial mucus transport. *Respir Care* 2007; 52: 1150–1156.

[30] Voets PJ, van Helvoort HA. The role of equal pressure points in understanding pulmonary diseases. *Adv Physiol Educ* 2013; 37: 266–267.

[31] Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, et al. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2017; 51: 1701926.

[32] Figueiredo PH, Zin WA, Guimaraes FS. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. *Physiother Res Int* 2012; 17: 12–20.

[33] Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD008351.

[34] Boutron I, Guittet L, Estellat C, et al. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med* 2007; 4: e61.

[35] Wilson CB, Jones PW, O’Leary CJ, et al. Validation of the St. George’s Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 536–541.

[36] Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, et al. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009; 34: 125–131.

[37] Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700051.

- [38] Lee AL, Burge AT, Holland AE. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD011699.
- [39] Guimaraes FS, Moco VJ, Menezes SL, et al. Effects of ELTGOL and Flutter VRP1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. 2012; 16: 108–113.
- [40] Herrero-Cortina B, Vilaro J, Marti D, et al. Short-term effects of three slow expiratory airway clearance techniques in patients with bronchiectasis: a randomised crossover trial. *Physiotherapy* 2016; 102: 357–364.
- [41] Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
- [42] Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, et al. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98: 774–82.
- [43] Postiaux. G. *Fisioterapia Respiratorio en el niño*. Segunda ed. España; 2004.
- [44] Pleguezuelos MGC. Técnicas de Fisioterapia Respiratoria. In Alcocer A, editor. . *Rehabilitación Integral en el Paciente con Enfermedad Pulmunar Obstructiva Crónica*. Madrid: Panamericana ; 2008. p. 157.
- [45] International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis. *Physiotherapy in the treatment of Cystic Fibrosis*. 7th Edition 2019 ([https:// www.ecfs.eu/ipg\\_cf/booklet](https://www.ecfs.eu/ipg_cf/booklet)) International Physiotherapy Group – The Blue Booklet.
- [46] Agostini P, Knowles N. Autogenic drainage: the technique, physiological basis and evidence. *Physiotherapy* 2007; 93(2):157-63.

- [47] McIlwaine M. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007; 8:8-16.
- [48] Schöni MH. Autogenic drainage: a modern approach to physiotherapy in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1989; 82 (Suppl.16): 32-37.
- [49] Swisher AK, von Berg K. Commentary on "Autogenic Drainage in Children With Cystic Fibrosis". *Pediatr Phys Ther.* 2017; 29(2):117.
- [50] Van Ginderdeuren F, Vandenplas Y, Deneyer M, Vanlaethem S, Buyl R, Kerckhofs E. Influence of bouncing and assisted autogenic drainage on acid gastro-oesophageal reflux in infants. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52(8):1057-1062.
- [51] Cystic Fibrosis Trust Factsheet – Physiotherapy Treatment: Airway Clearance Techniques Written by S. Ammani Prasad, MCSP, Tamara Orska, MCSP, Kate Ferguson, MCSP, Penny Agent, MCSP and Mary Dodd, FCSP on behalf of the Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis.  
[https://cms.cysticfibrosis.org.uk/~/\\_media/documents/life-with-cf/publications/factsheets/factsheets-new-address/fs-physiotherapy--airway-clearance-2017](https://cms.cysticfibrosis.org.uk/~/_media/documents/life-with-cf/publications/factsheets/factsheets-new-address/fs-physiotherapy--airway-clearance-2017)
- [52] McCormack.P, Burnham.P, (2017) Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* [online]  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009595.pub2/abstract>
- [53] McIlwaine M et al. 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; 45(11):1064-9.
- [54] App EM et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: Flutter vs. autogenic drainage. *Chest* 1998; 114:171–7.

- [55] Pflieger A et al. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of high-pressure PEP and autogenic drainage. *Lung* 1992; 170:323-330.
- [56] Corten.L, Morrow.B.M. Autogenic Drainage in Children With Cystic Fibrosis *Pediatric Physical Therapy* 2017; 29:106–117
- [57] McIlwaine M., et al. Personalising airway clearance in chronic lung disease. *European Respiratory Review* 2017; 26(143) 160086.
- [58] West K et al. Acapella vs. PEP mask therapy: a randomised trial in children with cystic fibrosis during respiratory exacerbation. *Physiotherapy Theory Practice* 2010; 26:143-9.
- [59] International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis. Physiotherapy in the treatment of Cystic Fibrosis. 2009 ([https://www.ecfs.eu/ipg\\_cf/booklet](https://www.ecfs.eu/ipg_cf/booklet)) International Physiotherapy Group – The Blue Booklet.
- [60] Prasad SA et al. 1995 Paediatric respiratory care; a guide for physiotherapists and health professionals. Springer Science + Business Media.
- [61] McIlwaine M et al. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 6:CD003147.
- [62] Dwyer TJ et al. Effects of exercise and airway clearance (PEP) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised cross-over trial. *European Respiratory Journal* 2019; 53: 1801793.
- [63] Darbee JC et al. Physiologic evidence for the Efficacy of Positive Expiratory Pressure as an Airway Clearance Technique in Patients with Cystic Fibrosis. *Physical Therapy* 2004; 84:524-537

[64] Braggion C et al. Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: a cross-over study. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19:16-22.

[65] Van Winden CM et al. Effects of flutter & PEP mask physiotherapy on symptoms and lung function in children with cystic fibrosis. *Eur Respir Journal* 1998; 12:143-147.

[66] McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 Nov 27;2019(11):CD003147.

[67] McIlwaine MP, et al. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Current opinion in pulmonary medicine* 2014; 20(6):613-617.

[68] Wilson LM, et al. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 1:011231.

[69] Orlik T et al. The role of positive expiratory pressure (PEP) in physiotherapy of patients with cystic fibrosis, comparison with oscillating positive expiratory pressure (OPEP), *Postepy Rehabilitacji* 2018; 32(1):39-45.

[70] Bradley JM et al. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in CF: An overview of five Cochrane systematic reviews. *Respiratory Medicine* 2006; 100:191-201.

[71] Elkins M et al. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of systematic reviews*. 2006; 2:CD003147. DOI: 10.1002/14651858.CD003147.PUB3.

[72] Warnock L and Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis, Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Dec 21; (12):CD001401.

[73] Hoo ZH, Daniels T, Wildman MJ et al. Airway clearance techniques used by people with cystic fibrosis in the UK. *Physiotherapy* 2015; 101(4):340-348.

[74] Dwyer TJ, Robbins L, Kelly P, Piper AJ, Bell SC, Bye PTP. Non-invasive ventilation used as an adjunct to airway clearance treatments improves lung function during an acute exacerbation of cystic fibrosis: a randomised trial. *Journal of Physiotherapy* 2015; 61:142-147.

[75] Moran, Fidelma; Bradley, Judy M; Piper, Amanda J. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 2:CD002769.

[76] Rodriguez Hortal MC, Hedborg A, Biguet, Nygren-Bonnier M. Experience of using non- invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis – a qualitative study. *Physiotherapy Theory and Practice* 2018; 34(4):264-275.

[77] Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58:880-884.

[78] Placidi G, Cornacchia M, Polese G et al. 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. *Respiratory Care* 2006; 51(10):1145-1153.

[79] Stanford G, Parrott H, Bilton D et al. Randomised cross-over trial evaluating the short-term effects of non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respiratory Research* 2019; 6: e000399. doi:10.1136/bmjresp-2018-000399.

- [80] Fauroux B, Boulé M, Lofaso F et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics* 1999; 103:E32.
- [81] Rodriguez Hortal MC, Nygren-Bonnier M, Hjelte L. Non-invasive ventilation as airway clearance technique in cystic fibrosis. *Physiotherapy Research International* 2017; 22:e1667.
- [82] Stanford G, Parrott H, Bilton D et al. Positive pressure – analysing the effect of the addition of non-invasive ventilation (NIV) to home airway clearance techniques (ACT) in adult cystic fibrosis patients. *Physiotherapy Theory and Practice* 2015; 31(4):270-274.
- [83] BTS/ICS guideline Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, Church AC, Creagh-Brown B, Dodd JW, Felton T, Foex B, Mansfield L, McDonnell L, Parker R, Patterson CM, Sovani M, Thomas L BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults *Thorax* 2016.
- [84] Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen, *Eur Resp Journal*. 1997; 10:1999-2003.
- [85] Lima CA.; Andrade Ade F.; Campos SL.; Brandao DC.; Fregonezi G.; Mourato IP.; Aliverti A.; Britto MC. Effects of non-invasive ventilation on treadmill 6-min walk distance and regional chest wall volumes in cystic fibrosis: randomized controlled trial. *Respiratory Medicine* 2014
- [86] Rodriguez Hortal M, Hedborg A, Nygren- Bonnier M, Hjelte L. Incremental test with non- invasive ventilation (NIV) support vs oxygen supplementation in adult patients with cystic fibrosis. *Paediatric Pulmonology* 2016;
- [87] Dobbin CJ et al. Sequential use of oxygen and bi-level ventilation for respiratory failure in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2004; 3:237-242.

[88] Milross MA et al. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Medicine Reviews* 2004; 8(4):295–308.

[89] Young AC, et al. The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis, *J Cyst Fibrosis*. 2011; 10:100-106.

[90] Hodson, ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH Non-invasive ventilation for cystic fibrosis patients- a potential bridge to transplant, *European Respiratory Journal* 1991; 4:524-527.

[91] Hill AT et al. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure (1991-1996). *Respir Med*. 1998; 92(3):523-6. Pub Med PMID: 9692116.

[92] Madden BP et al. Non-invasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2002; 19(2): 310-3. Erratum in: *Eur Respir J* 2002; 20(3): 790. Pub Med PMID: 11866011.

[93] Flight WG, et al. Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis -- experience over two decades. *J Cyst Fibrosis* 2012; 11(3):187- 92. doi: 10.1016/j.jcf.2011.11.006. Epub 2011 Dec 16. Pub Med PMID: 22177738.

[94] Avdeev S, et al. Home non-invasive ventilation (HNIV) improves survival in hypercapnic patients with cystic fibrosis. *Eur Respir Journal* 2012; 40:0903-1936.

[95] Appendini L, Ronco L, Ferreyra G, Esposito I, Bignamini E. Noninvasive Ventilation (NPPV) affects Pulmonary Exacerbation (PE) rate in Cystic Fibrosis children (CFc) *European Respiratory Journal* 2018; 52. PA3416.

[96] Choyce J, Whitehouse JL, Rashid R, Nash EF, Hewison A, Swift A. Investigating the experience of adults with cystic fibrosis using long-term domiciliary non-invasive ventilation *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17 S1-S150.

[97] Young AC, et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63(1):72-7. Epub 2007 Aug 3. Pub Med PMID: 17675317.

[98] Milross MA, et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis, *American J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 163(1):129-134.

[99] Dinwiddie R, et al. Oxygen Therapy for cystic fibrosis, *J R Soc Med* 1999; 92 (Suppl 37):19-22.

[100] Sklar MC, et al. High-flow nasal oxygen versus noninvasive ventilation in adult patients with cystic fibrosis: a randomized crossover physiological study. *Annals of Intensive Care* 2018

[101] Versteegh FGA, Bogaard JM, Raatgever JW, Stam H, NeijensHJ, Kerrebijn KF. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1990;

[102] May AE, Smiley M, Hjelm M, Humston L and McCoy, KS. Hypoxia in sleep despite supplemental oxygen 2015;

[103] Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of Oxygen Desaturation during Sleep in Patients with Cystic Fibrosis; Clinical, Spirometric and Exercise Parameters. *Chest* 2001; 119:434–441.

[104] Moran P, et al. The development of oxygen and non-invasive ventilation pathways in an adult cystic fibrosis centre. *Physiotherapy* 2019; 105:e200-e201.

[105] McKone EF et al. The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis, *Eur Resp Journal* 2002; 20:134–142.

- [106] Nixon PA et al. Oxygen supplementation during exercise in cystic fibrosis, American review of Resp Disease 1990; 142:807–811.
- [107] Hardinge M. BTS guidelines for home oxygen use in adults, Thorax 2015; 70(Suppl 1):i1-43.
- [108] Dobbin CJ, Milross MA, Piper AJ, Sullican C, Grunstein RR, Bye PT. Sequential use of oxygen and bi-level ventilation for respiratory failure in cystic fibrosis 2004; 3:237-242.
- [109] Katz ES. Cystic fibrosis and sleep. Clinics in chest medicine 2004; 35(3):495-504.
- [110] Piper AJ. Sleep Disordered breathing in Children. Part of the series Respiratory Medicine 2012; 365-383.
- [111] Coffey MJ, Fitzgerald MX, McNicholas WT. Comparison of oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis, Chest 1991; 100:659-62.
- [112] Marcus CL, et al. Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease. Chest 1992; 101:52-7.
- [113] Sweeney L, et al. Dose to dose consistency across two different gas flow rates using cystic fibrosis and normal adult breathing profiles during nasal high flow oxygen therapy, 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; 2016.
- [114] American Academy of Pediatrics, 2021
- [115] Steven Conway, European Cystic Fibrosis Society Standards of Care, Journal of Cystic Fibrosis 2014

[116] Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *New Engl J Med.* 2010

[117] Postiaux, G. La fisiochinesiterapia respiratoria del polmone profondo. Basi meccaniche di un nuovo paradigma. *Rivista Italiana Fisioterapia e Riabilitazione Respiratoria*, 2014, 3: 26-31

[118] Stefano Belli et al. Airway Clearance Techniques: The Right Choice for the Right Patient 2021