

## Uno studio randomizzato, placebo-controllato di broncodilatatori per la broncoscopia in pazienti con BPCO\*

*Daiana Stolz, MD; Vincent Pollak, MD; Prashant N. Chhajed, MD, FCCP; Christian Gysin, MD; Eric Pflimlin; Michael Tamm, MD*

**Premessa:** Al contrario dell'asma, l'indicazione per l'uso dei broncodilatatori prima della broncoscopia nei pazienti con BPCO non è ancora stata correttamente sperimentata. Noi abbiamo quindi condotto uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato, per determinare se l'uso di un broncodilatatore a breve durata d'azione fornisce un effetto protettivo nei pazienti con BPCO che si sottopongono alla broncoscopia.

**Metodi:** Sono stati inclusi centoventi pazienti che si sottoponevano a broncoscopia. I pazienti con BPCO sono stati randomizzati a ricevere 200 µg di salbutamolo (n = 40) o placebo (n = 40) prima della broncoscopia. I pazienti di controllo (n = 40) non ricevevano alcun farmaco inalatorio. La spirometria è stata eseguita prima e 2 ore dopo la broncoscopia in tutti i pazienti. Sono stati registrati i farmaci sedativi necessari e i parametri emodinamici.

**Risultati:** I parametri emodinamici prima, durante e dopo la broncoscopia erano simili nei pazienti con BPCO randomizzati sia per il salbutamolo che per il placebo (p = non significativo). Confrontato con i valori prebroncoscopia, la percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto postbroncoscopia si è ridotta significativamente in tutti i tre gruppi: salbutamolo (mediana, -4,7%; variazione interquartile [IQR], da -13,3 a 6,6); placebo (mediana -4,8%; IQR, da -19,9 a 8,4); e soggetti di controllo (mediana -10,0%; IQR, da -20,2 a -3,3) [p = 0,023]. La riduzione del FEV<sub>1</sub> era simile in tutti i tre gruppi di pazienti (p = 0,432). La variazione relativa del FEV<sub>1</sub> era inversamente correlata all'incremento della gravità della BPCO come definita dagli stadi della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (p = 0,01).

**Conclusioni:** La premedicazione con un β-agonista a breve durata d'azione non può essere raccomandata nei pazienti con BPCO che si sottopongono a broncoscopia.

*(CHEST Edizione Italiana 2007; 2:46-53)*

**Parole chiave:** broncoscopia; BPCO; premedicazione

**Abbreviazioni:** GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IQR = variazione interquartile; VAS = scala analogica visiva

\*Dalla Clinic of Respiratory Medicine and Pulmonary Cell Research University Hospital Basel, Basel, Switzerland.

Questo lavoro è stato finanziato dalla Clinic of Respiratory Medicine, University Hospital Basel.

Gli Autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 20 settembre 2006; revisione accettata il 7 novembre 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Daiana Stolz, MD, Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Massachusetts Memorial Hospital, 55 Lake Ave N, Worcester, MA 01655; e-mail: [stolzdz@ummc.org](mailto:stolzdz@ummc.org)

*(CHEST 2007; 131:765-772)*

La prevalenza della BPCO è in incremento in tutto il mondo.<sup>1</sup> È stato stimato che 1 soggetto ogni 20 ha la BPCO e che ogni otto ricoveri ospedalieri uno è determinato da un'esacerbazione di BPCO.<sup>2,3</sup> I pazienti con BPCO sono inclini ad essere sottoposti ad una broncoscopia flessibile per una molteplicità di ragioni. In primo luogo, i pazienti con BPCO sono stati tipicamente esposti al fumo di sigaretta, un importante fattore di rischio per le neoplasie.<sup>4,5</sup> In secondo luogo, la broncoscopia interventistica è evoluta come un'opzione terapeutica per le stenosi tumorali delle vie aeree centrali, determinando un miglioramento dell'ostruzione neoplastica delle vie

aeree o delle polmoniti postostruttive.<sup>6</sup> In terzo luogo, il trattamento stesso della BPCO può includere delle tecniche broncoscopiche minimamente invasive, ad esempio le valvole bronchiali ad una via inserite tramite broncoscopia a fibre ottiche e fenestrazioni broncopolmonari.<sup>7</sup> Infine, la broncoscopia flessibile è diventata una parte integrante della ricerca che coinvolge gli esseri umani, in particolare per lo studio delle malattie polmonari croniche come la BPCO.<sup>8</sup>

Mentre molto interesse è stato indirizzato verso la sicurezza delle tecniche broncoscopiche nell'asma,<sup>4,9-13</sup> poca attenzione è stata dedicata alle specifiche esigenze nei pazienti con BPCO. In uno studio che includeva pazienti con asma lieve, Rankin e coll.<sup>13</sup> dimostravano che l'uso preoperatorio di un broncodilatatore era associato con nessuna caduta del FEV<sub>1</sub> postoperatorio. Così la somministrazione di un broncodilatatore inalatorio è stata raccomandata prima della broncoscopia flessibile nei pazienti con asma.<sup>14,15</sup> Si ritiene che la broncoscopia sia più sicura nei pazienti con BPCO rispetto agli asmatici per il livello più basso di iperreattività bronchiale.<sup>16,17</sup> Tuttavia, non c'è alcun consenso riguardante la necessità di somministrare i broncodilatatori prima dell'esame in questi pazienti.<sup>14,17,18</sup> A nostra conoscenza non ci sono dati attuali che valutino i benefici della somministrazione dei broncodilatatori prima della broncoscopia nei pazienti con BPCO. Abbiamo pertanto condotto uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato, per determinare se l'uso di un broncodilatatore a breve durata d'azione prima di una broncoscopia flessibile fornisca un effetto protettivo contro la broncostrizione nei pazienti con BPCO, aumentandone così la sicurezza.

## MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati per questo studio 120 pazienti che si sono sottoposti ad una broncoscopia diagnostica flessibile al University Hospital Basel (Basilea, Svizzera) tra Giugno e Ottobre 2005. Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'University Hospital di Basilea.

### *Soggetti*

Dopo aver ottenuto il consenso informato scritto, sono stati inclusi in questo studio 80 pazienti consecutivi con broncopneumopatia cronica ostruttiva, classificati secondo le linee guida della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>19</sup> e 40 pazienti consecutivi senza evidenza di BPCO. I pazienti valutabili con BPCO erano uomini o donne (età da 40 a 80 anni; fumatori o ex-fumatori con una storia > 10 pacchetti-anno; con un rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%). I soggetti valutabili senza BPCO (gruppo di controllo) erano uomini o donne (età da 40 a 80 anni; anamnesi negativa per BPCO; rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC ratio > 70%). I pazienti con una storia di asma, bronchiectasie o fibrosi cistica non erano valutabili per lo studio.

Durante il periodo dello studio, 383 pazienti sono stati sotto-

posti da un broncoscopia flessibile. Un totale di 295 sono stati sottoposti ad una broncoscopia diagnostica e sono stati presi in considerazione per lo studio. Nessun paziente si è rifiutato di partecipare allo studio. Abbiamo escluso i pazienti che si sottoponevano a broncoscopie terapeutiche, coloro che venivano intubati o a cui veniva somministrato il propofolo (principalmente chi abusava di droghe e.v.) ed i pazienti nei quali veniva eseguito un esame endobronchiale con ultrasuoni. Inoltre, non sono stati inclusi nello studio coloro che non erano in grado di fornire un consenso scritto.

### *Disegno dello studio*

All'arrivo nella sala d'attesa della sala endoscopica, i pazienti eseguivano un test di funzionalità respiratoria basale, che includeva FVC, FEV<sub>1</sub>, e FEV<sub>1</sub>/FVC, con spirometro (Spirovit SP-10; Schiller; Baar, Svizzera) secondo le linee guida dell'American Thoracic Society.<sup>20</sup> È stato registrato il valore più alto di FEV<sub>1</sub>, ripetibile entro 100 mL, ed è stata calcolata la percentuale dei valori teorici.<sup>21</sup>

I pazienti che soddisfacevano i criteri per il gruppo di BPCO erano randomizzati ed assegnati a 200 µg di salbutamolo inalatorio (due spruzzi di 100 µg per spruzzo) o a placebo somministrato con un distanziatore di 1 L in triplo-cieco 15 min prima dell'inizio della broncoscopia. L'assegnazione dei pazienti è stata eseguita nella sala d'attesa della broncoscopia da un'infermiera. La randomizzazione è stata assegnata tramite collocazione arbitraria a uno dei due gruppi di trattamento basata su una lista di randomizzazione generata dal computer (GraphPad Software; San Diego, CA). L'infermiera che reclutava per la ricerca, i broncoscopisti, lo staff infermieristico ed i pazienti non erano a conoscenza dell'assegnazione al gruppo perché le bombole del salbutamolo e del placebo erano identiche. I pazienti del gruppo di controllo non ricevevano alcun farmaco inalatorio. I test di funzionalità polmonare sono stati ripetuti da 2 a 3 ore dalla fine della broncoscopia, immediatamente prima dalla dimissione dall'osservazione.

I dati raccolti includevano: demografia, uso e orario di farmaci regolari inalatori per BPCO, come ad esempio β<sub>2</sub>-agonisti a breve e lunga durata d'azione, anticolinergici e steroidi inalatori; parametri di funzionalità respiratoria prima e dopo la broncoscopia; dati emodinamici prima, durante, immediatamente dopo la procedura ed alla dimissione; gravità della tosse durante la broncoscopia come percepita dal broncoscopista, dallo staff infermieristico e dai pazienti; la necessità di midazolam e lidocaina durante la procedura; le procedure broncoscopiche e la durata della broncoscopia. Inoltre, sono stati rivisti i dati storici di funzionalità polmonare dal laboratorio di funzionalità polmonare dell'University Hospital Basilea per verificare la presenza di una parziale reversibilità nel gruppo di pazienti con BPCO.

### *Broncoscopia*

La broncoscopia è stata eseguita per via trans-nasale con il paziente in posizione semi-supina da un totale di quattro specialisti pneumologi sotto la stretta supervisione di quattro pneumologi strutturati. La pulso-ossimetria è stata registrata continuamente durante la procedura e la pressione sanguigna è stata monitorata ogni 5 min. in modo automatizzato e non invasivo. L'ossigeno supplementare è stato somministrato a 4 L/min attraverso una cannula nasale a tutti i pazienti. In caso di desaturazione ≤ 90%, la somministrazione di ossigeno era aumentata a 6 L/min.<sup>22</sup>

L'anestesia nasale era eseguita spruzzando lidocaina 10% nel nasofaringe (quattro volte) e orofaringe (due volte). Lidocaina uno per cento in aliquote di 3 mL è stata instillata tramite il

broncoscopia secondo il giudizio del broncoscopista. La lidocaina instillata è stata registrata per ciascun paziente. La lidocaina inalatoria non è stata somministrata prima della procedura.<sup>23</sup>

Tutti i pazienti hanno ricevuto 5 mg di idrocodone immediatamente prima della broncoscopia flessibile.<sup>24</sup> Successivamente una sedazione conscia è stata ottenuta con 2 mg di midazolam seguiti da boli e.v. aggiuntivi di 1 o 2 mg di midazolam durante la procedura a discrezione dell'endoscopista.<sup>24</sup> La dose totale di midazolam è stata documentata. Le procedure diagnostiche, cioè il lavaggio, lo spazzolamento, le biopsie, il BAL, le biopsie endobronchiali e transbronchiali, sono state eseguite secondo le indicazioni cliniche. I parametri emodinamici, la sedazione, la durata della broncoscopia, le procedure broncoscopiche e le complicanze sono state annotate durante la procedura in una cartella specificamente disegnata per lo studio. Le complicanze maggiori sono state definite come: sanguinamento maggiore, che causava la sospensione della broncoscopia; necessità di ventilazione non invasiva o invasiva; instabilità emodinamica che richiedeva farmaci vasoattivi, pneumotorace e decesso. La tosse non era considerata come una complicazione. La desaturazione di ossigeno era considerata una complicazione maggiore se vi era un'interruzione precoce od era richiesta una ventilazione meccanica non invasiva o invasiva.

Alla fine della procedura, i broncoscopisti e lo staff infermieristico registravano la loro percezione della tosse durante la procedura su una scala visuale analogica di 10 cm (VAS). Allo stesso modo dopo 2-3 ore dalla broncoscopia è stato anche chiesto ai pazienti di registrare la loro percezione della tosse correlata alla procedura su una scala VAS di 10 cm. Nella scala, 0 indicava assenza di tosse e 10 rappresentava una tosse incessante. Il monitoraggio emodinamico è stato eseguito prima, durante e subito dopo la procedura (dopo la rimozione del broncoscopio) e prima del trasferimento dalla sala broncoscopica alla sala di osservazione. Inoltre, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca sono state monitorate per 3 ore dopo la broncoscopia sino alla dimissione.

#### Analisi dei dati

La potenza e le dimensioni del campione sono stati calcolati sulla base della percentuale dei pazienti che dimostravano una riduzione del FEV<sub>1</sub> del predetto  $\geq 5\%$  del predetto dopo la bron-

coscopia come obiettivo primario.<sup>25</sup> Considerando che l'uso di un broncodilatatore può ridurre l'incidenza del FEV<sub>1</sub>  $\geq 5\%$  del predetto di un terzo, 40 pazienti potrebbero essere necessari in ciascun braccio per raggiungere un significativo livello  $< 0,05$  con una potenza di 0,85.

Per confrontare la differenza nel cambiamento del FEV<sub>1</sub> tra i gruppi dello studio prendendo in considerazione la percentuale del teorico basale del FEV<sub>1</sub>, è stata utilizzata l'analisi della varianza per i dati appaiati usando la correzione di Bonferroni. Le differenze nelle variabili sono state valutate usando il test  $\chi^2$ . Le analisi di correlazione VAS tra i medici e lo staff infermieristico sono state eseguite usando la correlazione tra i ranghi di Spearman. Tutti gli altri parametri distribuiti in maniera continua sono stati valutati usando il test non parametrico U di Mann-Whitney o il test di Kruskal-Wallis, in base a quanto ritenuto appropriato.

È stato utilizzato un software statistico (Versione 13 per Windows, SPSS; Chicago, USA). Tutti i test erano a due code; è stato considerato significativo un valore  $p < 0,05$ . I risultati sono espressi come media [variazione interquartile (IQR)] se non diversamente dichiarato.

## RISULTATI

I dati demografici ed i parametri di funzionalità polmonare sono presentati nella Tabella 1. I pazienti con BPCO randomizzati nei gruppi salbutamolo e placebo erano simili in relazione a età, distribuzione del sesso e valori spirometrici. La maggior parte dei pazienti con BPCO era di grado moderato (43%) o grave (32,5%), secondo la classificazione GOLD.<sup>19</sup> I dati storici dal laboratorio di funzionalità polmonare erano disponibili per 66 dei soggetti con BPCO (82,5%). I test di funzionalità polmonare erano eseguiti ad intervalli medi di 6 giorni (IQR, da 2 a 38 giorni) prima della broncoscopia. Mentre tutti i pazienti soddisfacevano i criteri postbroncodilatatore per la diagnosi di BPCO secondo le linee guida GOLD, in 15 casi era presente una parziale reversibilità (mi-

**Tabella 1—Caratteristiche basali e dati di funzionalità respiratoria di 80 pazienti BPCO e 40 soggetti di controllo\***

Caratteristiche basali	BPCO, Salbutamolo (n = 40)	BPCO, Placebo (n = 40)	Soggetti di controllo (n = 40)	Valore di p†
Età (range), anni	70 (40–80)	66 (40–80)	62 (40–80)	0,157
Terapia regolare inalatoria‡	12 (30)	10 (25)	0	0,567
Maschi	26 (65)	28 (70)	25 (63)	0,750
FVC Medio (IQR), L	2,44 (1,90–3,06)	2,66 (1,93–3,38)	2,78 (2,08–3,56)	0,118
FVC % predetto medio (IQR)	69 (57–86)	73 (62–95)	82 (64–95)	0,187
FEV <sub>1</sub> medio (IQR), L	1,41 (0,92–1,74)	1,69 (1,02–2,06)	2,26 (1,64–2,77)	0,093
FEV <sub>1</sub> % predetto medio (IQR)	50 (40–64)	56 (41–73)	82 (58–94)	0,230
FEV <sub>1</sub> /FVC rapporto % predetto (IQR)	61 (56–68)	64 (53–68)	79 (76–83)	0,917
Stadio GOLD				0,404
I (FEV <sub>1</sub> $\geq 80\%$ predetto)	4 (10%)	8 (20%)	NA	
II (FEV <sub>1</sub> 50-80%)	17 (43%)	17 (43%)	NA	
III (FEV <sub>1</sub> 30-50%)	15 (37%)	11 (27%)	NA	
IV (FEV <sub>1</sub> $< 30\%$ )	4 (10%)	4 (10%)	NA	

\*I dati sono presentati come N. (%) se non indicati in altro modo; NA = non applicabile.

†Confrontando i gruppi BPCO salbutamolo e BPCO placebo.

‡Farmaci inalatori inclusi  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione, steroidi inalatori, anticolinergici, oppure una combinazione di questi farmaci.

**Tabella 2—Procedure diagnostiche broncoscopiche eseguite in 120 Pazienti\***

Procedure	BPCO, Salbutamolo (n = 40)	BPCO, Placebo (n = 40)	Soggetti di controllo (n = 40)	Valore di p†	Total
Lavaggio bronchiale	15 (38)	11 (28)	4 (10)	0,300	
Spazzolamento bronchiale	8 (20)	6 (15)	10 (25)	0,521	
Biopsie endobronchiali	6 (15)	7 (18)	9 (23)	0,800	
Biopsie transbronchiali	5 (13)	9 (23)	13 (33)	0,282	
BAL	13 (33)	16 (40)	21 (53)	0,539	
Aspirazione transbronchiale	7 (18)	14 (35)	18 (45)	0,086	
N. di procedure					
Solo ispettive	5 (13)	3 (8)	1 (3)		9 (8)
Una	20 (50)	20 (50)	17 (43)		57 (48)
Due	11 (28)	10 (25)	12 (30)		33 (28)
Tre	4 (10)	5 (13)	7 (18)		16 (13)
Quattro	0	2 (5)	2 (5)		4 (3)
Cinque	0	0	1 (3)		1 (1)

\*I dati sono presentati come No. (%).

†Confrontando i gruppi BPCO salbutamolo e BPCO placebo.

glioramento del FEV<sub>1</sub> di almeno il 12% e 200 mL), ed il miglioramento medio postbroncodilatatore del FEV<sub>1</sub> era del 7,5% (IQR, da 1,1 a 14,1%).

L'uso regolare di un farmaco inalatorio per la BPCO, inclusi i  $\beta_2$ -agonisti e gli steroidi, era riportato da 12 pazienti nel gruppo salbutamolo (3 pazienti di stadio II GOLD, 7 pazienti di stadio III e 2 pazienti di stadio IV) e 10 pazienti nel gruppo placebo (3 pazienti di stadio II GOLD, 4 pazienti di stadio III e tre pazienti di stadio IV) [p = 0,567]. Questi pazienti riportavano l'uso regolare di una combinazione di  $\beta_2$ -agonisti e steroidi inalatori (n = 10), steroidi inalatori (n = 8),  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione (n = 7), anticolinergici (n = 4) e  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione (n = 3). I farmaci erano equamente distri-

buiti in entrambi i gruppi. L'ossigeno domiciliare, intermittente o continuo, era riportato da un paziente nel gruppo salbutamolo e da cinque nel gruppo placebo (p = 0,201).

Le procedure diagnostiche eseguite durante la broncoscopia nei tre gruppi di pazienti sono mostrate nella Tabella 2. La più frequente procedura eseguita sono state il BAL in 50 casi (42%) e l'aspirazione transbronchiale in 39 casi (33%). Riassumendo, l'ispezione è stata eseguita solo in 9 pazienti (8%), una procedura è stata eseguita in 57 pazienti (48%), due procedure in 33 pazienti (28%), tre procedure in 16 pazienti (13%), quattro procedure in 4 pazienti (3%) e cinque procedure in 1 paziente (1%). La durata media della procedura era simile per i pazienti nel

**Tabella 3—Parametri emodinamici prima, durante e dopo la broncoscopia in 80 pazienti BPCO nel gruppo salbutamolo e 40 soggetti di controllo\***

Variabili	BPCO, Salbutamolo (n = 40)	BPCO, Placebo (n = 40)	Soggetti di controllo (n = 40)	Valore di p†
Iniziale saturazione ossigeno, %	96 (3)	97 (3)	98 (2)	0,485
Iniziale pressione sanguigna sistolica, mm Hg	137 (21)	133 (21)	132 (22)	0,429
Iniziale pressione sanguigna diastolica, mm Hg	77 (18)	78 (11)	80 (12)	0,846
Iniziale frequenza cardiaca, bpm	85 (18)	80 (16)	78 (13)	0,144
Frequenza cardiaca massimale, bpm	96 (18)	93 (16)	89 (14)	0,430
Saturazione ossigeno minima, %	94 (3)	94 (3)	97 (2)	0,990
Ossigeno massimale, L/min	4,1 (1,2)	4,1 (0,9)	4,3 (1,2)	0,870
Durata della procedura, min	19 (10)	22 (12)	25 (9)	0,290
PS finale sistolica, mm Hg	131 (27)	137 (26)	135 (27)	0,402
PS finale diastolica, mm Hg	78 (22)	79 (18)	79 (17)	0,883
PS sistolica alla rivalutazione, mm Hg	120 (13)	127 (16)	121 (21)	0,169
PS diastolica alla rivalutazione, mm Hg	73 (7)	75 (10)	71 (11)	0,509
Frequenza cardiaca alla rivalutazione, bpm	81 (13)	79 (13)	85 (14)	0,711

\*I dati sono presentati come media (SD).

†Confrontando i gruppi BPCO salbutamolo e BPCO placebo.

**Tabella 4—Parametri di risultato in 80 pazienti BPCO nei gruppi salbutamolo e placebo e 40 soggetti di controllo\***

Parametri	BPCO, Salbutamolo (n = 40)	BPCO, Placebo (n = 40)	Soggetti di controllo (n = 40)	Valore di p†
Punteggio tosse medico, VAS	2,5 (1-10)	4,0 (1-9)	5,0 (2-7)	0,964
Punteggio tosse infermiera, VAS	2,5 (1-10)	4,0 (1-9)	4,5 (3-7)	0,919
Punteggio tosse paziente, VAS	1,0 (1-10)	2,0 (1-8)	4,0 (1-5)	0,855
Dose lidocaina, mg	149 (46)	153 (49)	156 (29)	0,601
Dose midazolam, mg	5,2 (2,2)	5,3 (2,6)	7,2 (3,2)	0,675

\*I dati sono presentati come mediana (IQR) o media (DS).

†Confrontando i gruppi BPCO salbutamolo e BPCO placebo.

gruppo salbutamolo (media 18 min; IQR, 11-27 min), nel gruppo placebo (media 20 min; IQR, 13-29 min) e nel gruppo di controllo (media 22 min; IQR, 17-26 min) [p = 0,324].

Come mostrato in Tabella 3, i parametri emodinamici prima, durante e dopo la broncoscopia erano simili nei pazienti con BPCO randomizzati nei gruppi salbutamolo e placebo (p = non significativo per tutti). Non c'è stata alcuna complicazione significativa durante le procedure. Undici pazienti hanno mostrato una significativa desaturazione (saturazione dell'ossigeno tramite pulsossimetria  $\leq 90\%$ ) durante la broncoscopia (4 pazienti nel gruppo salbutamolo, 3 pazienti nel gruppo placebo e 4 pazienti nel gruppo di controllo, p = 0,896).

I punteggi della tosse, come giudicato dal broncoscopista, dallo staff infermieristico e dai pazienti stessi erano simili nei pazienti con BPCO nei gruppi salbutamolo e placebo (Tabella 4). Non c'è stata differenza tra il giudizio dei medici e degli infermieri

per ciascun paziente (p = 0,292). La correlazione tra il giudizio medico e quello infermieristico è mostrata nella Figura 1 (r = 0,822, p < 0,0001, test di Spearman). Allo stesso modo, non ci sono state differenze nelle dosi richieste di lidocaina e midazolam in entrambi i gruppi (p = 0,601 e p = 0,675, rispettivamente).

Rispetto ai valori prebroncoscopia, la percentuale del teorico del FEV<sub>1</sub> si è ridotta significativamente in tutti i tre gruppi (salbutamolo: media, -4,7% [IQR, da -13,3 a 6,6]; placebo: media, -4,8% [IQR, da -19,9 a 8,4]; ed i soggetti di controllo: media -10,0% [IQR, da -20,2 a -3,3]) [p = 0,023; Figura 2]. Non c'è stata differenza nella riduzione del FEV<sub>1</sub> confrontata nei tre gruppi di pazienti (p = 0,432, analisi della varianza; Figura 3). In aggiunta, la percentuale di pazienti con una riduzione del FEV<sub>1</sub> teorico post-broncoscopia  $\geq 5\%$  era simile nei tre gruppi: 38% (n = 15) nel gruppo salbutamolo, vs 45% (n = 18) nel gruppo placebo, vs 63% (n = 25) nel gruppo di controllo (p = 0,086). Pertanto, l'inalazione del salbutamolo prima della broncoscopia non influenza la percentuale dei pazienti con BPCO che mostravano una riduzione del FEV<sub>1</sub>  $\geq 5\%$  del predetto (p = 0,410).

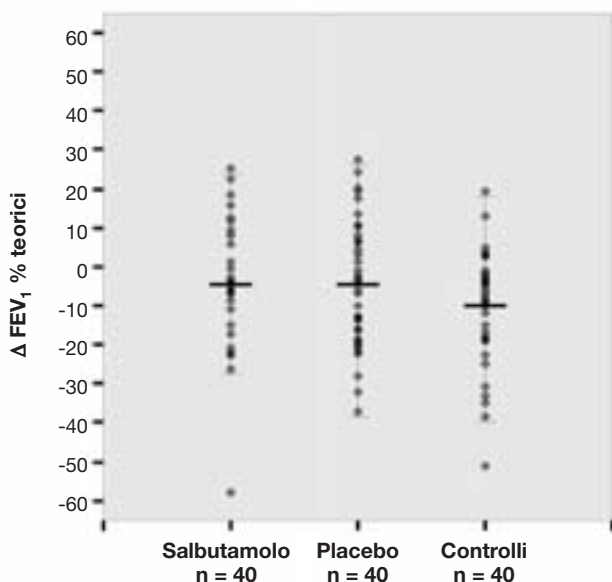


FIGURA 1. Cambiamento nel FEV<sub>1</sub> confrontando i valori pre-broncoscopici con i valori postbroncoscopici in 120 pazienti.

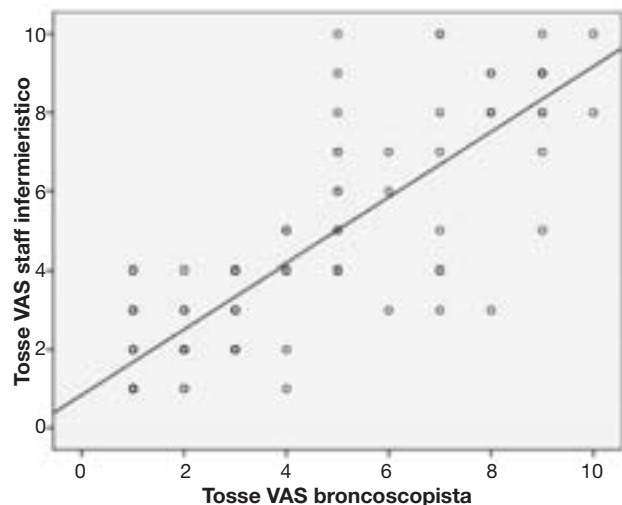


FIGURA 2. Correlazione tra la tosse del paziente durante la procedura come percepito dai broncoscopisti e dallo staff infermieristico (r = 0,822, p < 0,001, test p di Spearman).

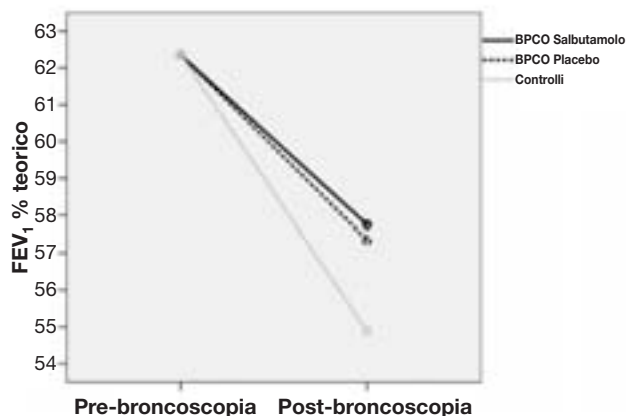


FIGURA 3. FEV<sub>1</sub> prima e dopo broncoscopia nei tre gruppi di pazienti (analisi della varianza,  $p = 0,432$ ).

C'è stata una debole, ma statisticamente significativa, correlazione tra la percentuale del teorico del FEV<sub>1</sub> prebroncoscopia ed il cambiamento nella percentuale del FEV<sub>1</sub> teorico postbroncoscopia ( $r = -0,314$ ,  $p = 0,001$ , test  $\rho$  di Spearman) [Figura 4]. La classificazione GOLD correla significativamente con la variazione relativa nella percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto. La variazione relativa del FEV<sub>1</sub> predetto era inversamente correlata all'aumento della gravità della BPCO espressa dagli stadi GOLD. Il cambiamento medio del FEV<sub>1</sub> era pari a  $-9\%$  (IQR, da  $-20$  a  $-3\%$ ) nello stadio I GOLD;  $-7\%$  (IQR, da  $-18$  a  $2\%$ ) nello stadio II;  $-5\%$  (IQR, da  $-22$  a  $10\%$ ) nello stadio III; e  $10\%$  (IQR, da  $1$  a  $19\%$ ) nello stadio IV ( $p = 0,01$ ). Tuttavia, non abbiamo trovato alcuna correlazione tra la riduzione della percentuale del predetto del FEV<sub>1</sub> postbroncoscopia e la caduta della saturazione dell'ossigeno durante la procedura ( $r =$

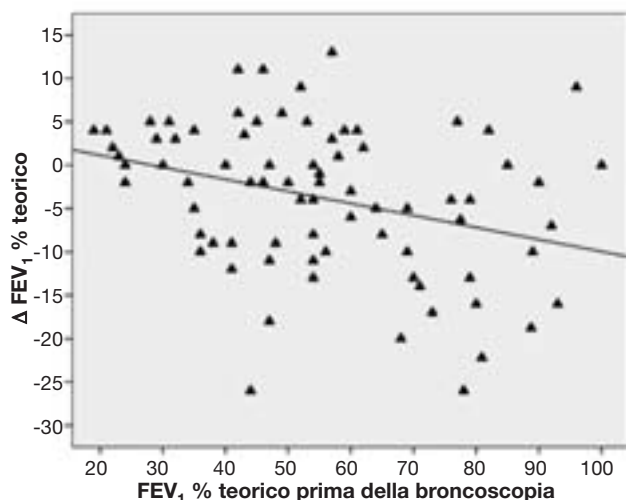


FIGURA 4. Correlazione tra il cambiamento del FEV<sub>1</sub> ed il FEV<sub>1</sub> prebroncoscopia ( $r = -0,314$ ,  $p = 0,001$ , test  $\rho$  di Spearman).

$-0,126$ ,  $p = 0,192$ ). Non ci sono state differenze statisticamente significative nel confronto tra i pazienti con BPCO, che stavano usando una regolare terapia inalatoria, con quelli senza trattamento regolare ( $p = 0,295$  per il gruppo salbutamolo,  $p = 0,068$  per il gruppo placebo).

## DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che non c'è alcun beneficio dai  $\beta$ -agonisti prima della broncoscopia nei pazienti con BPCO. L'inalazione di salbutamolo non migliora la sicurezza né previene la riduzione del FEV<sub>1</sub>. Così, la routinaria inalazione di un  $\beta$ -agonista a breve durata d'azione non può essere raccomandata come premedicazione alla broncoscopia nei pazienti con BPCO.

La maggior parte della letteratura riguarda l'uso a scopo di ricerca della broncoscopia relativamente all'asma bronchiale.<sup>11</sup> C'è una più accentuata caduta del FEV<sub>1</sub> postbroncoscopico nei soggetti asmatici ( $26 \pm 17\%$ ) confrontata con i soggetti normali [ $9 \pm 4,7\%$ ] (media  $\pm$  DS).<sup>11-13,26</sup> Nell'asma, la caduta postbroncoscopica del FEV<sub>1</sub> è direttamente correlata alla concentrazione preoperatoria di metacolina necessaria per raggiungere una significativa caduta del FEV<sub>1</sub>.<sup>11,27</sup> Si è visto che l'uso di un broncodilatatore inalatorio prima della procedura riduce in questa popolazione il cambiamento nei volumi polmonari, nell'incidenza del broncospasmo e nella desaturazione di ossigeno.<sup>11,13,28</sup> Quindi, i pazienti asmatici dovrebbero essere premedicati con un  $\beta$ -agonista (inalatorio o nebulizzato) prima della broncoscopia, tranne se vi siano delle controindicazioni.<sup>14,15,18</sup>

Anche se considerata una procedura sicura, la broncoscopia è stata associata con gravi eventi avversi.<sup>8</sup> Pertanto non è ancora stata stabilita un'uniforme procedura standard per la broncoscopia nei pazienti con BPCO.<sup>8</sup> Uno studio precedente<sup>16</sup> suggeriva che una broncoscopia con BAL e biopsie endobronchiali possa essere eseguita in sicurezza dopo l'inalazione di salbutamolo in un gruppo di 57 pazienti con BPCO. Tutti i pazienti ricevevano midazolam al bisogno durante la procedura. L'incidenza di eventi avversi che richiedeva un trattamento ospedaliero era del 2%. Al contrario, in questo studio una serie di procedure endoscopiche sono state eseguite sotto una sedazione combinata di midazolam e idrocodone e.v. Questa combinazione si è dimostrata sicura ed efficace nel sopprimere la tosse durante una broncoscopia flessibile.<sup>24</sup> Allo stesso modo dello studio precedente,<sup>16</sup> abbiamo anche riscontrato un'incidenza molto bassa di eventi avversi e nessuna complicazione importante relativa alla procedura. Questo è particolarmente importante da sapere, perché

non vi sono molti dati disponibili in pazienti con BPCO sulla sicurezza delle biopsie transbronchiali e dell'aspirazione dei linfonodi transbronchiali. L'uso di un oppiaceo combinato con una benzodiazepina per la sedazione non era associato con un'eccessiva desaturazione di ossigeno nei pazienti con BPCO rispetto ai soggetti di controllo e potrebbe, pertanto, rappresentare un'opzione sicura per la sedazione in questa popolazione. Per contro, l'uso di un broncodilatatore a breve durata d'azione non era utile nel ridurre la necessità del farmaco sedativo o nel migliorare i punteggi della tosse come giudicato dai broncoscopisti, dallo staff infermieristico o dai pazienti stessi.

Si è visto che le procedure broncoscopiche causano una riduzione nei volumi polmonari nei soggetti normali.<sup>29,30</sup> La causa di questi cambiamenti nei volumi polmonari rimane principalmente speculativa. Ci sono alcune evidenze che suggeriscono che gli anestetici topici e/o sistemici possano accentuare gli effetti meccanici del broncoscopio, determinando una riduzione sia del FEV<sub>1</sub> che del FVC. Pochi studi<sup>29-32</sup> hanno suggerito un differente effetto protettivo della premedicazione nei confronti della funzione polmonare nei soggetti sani. L'uso dell'isoproterenolo aerosolizzato prima dell'anestesia topica per la broncoscopia migliora significativamente il FEV<sub>1</sub> postbroncoscopia nei soggetti di controllo.<sup>29</sup> Allo stesso modo, l'ipratropio ha dimostrato di avere un effetto protettivo sulla funzione polmonare, contro gli effetti negativi della lidocaina topica o dell'esame broncoscopico stesso nei pazienti che si sottopongono a broncoscopia.<sup>30</sup> Infine, due altri piccoli studi<sup>31,32</sup> hanno proposto un effetto benefico dell'atropina solfato somministrata sia per aerosol che i.m. sui test di funzione polmonare.

Uno studio precedente<sup>33</sup> suggerisce che la broncoscopia altera consistentemente la meccanica polmonare e gli scambi gassosi in un gruppo selezionato di pazienti con BPCO. A nostra conoscenza, questo è il primo studio che valuta l'efficacia di un  $\beta$ -agonista nel preservare i volumi polmonari nei pazienti con BPCO che si sottopongono a broncoscopia. Il salbutamolo inalatorio non era efficace nel ridurre la caduta postbroncoscopica del FEV<sub>1</sub>. In contrasto con l'asma, il cambiamento postbroncoscopico nei volumi polmonari correla inversamente con la gravità della BPCO. Così, può essere ipotizzato che nei pazienti con BPCO senza sofferenza respiratoria, la causa di un'eventuale complicazione maggiore durante la broncoscopia è improbabile che sia il broncospasmo.

Questo studio ha molte limitazioni. Anche se è il più ampio studio eseguito sulla sicurezza della broncoscopia nei pazienti con BPCO, non è stato calcolato per verificare gli effetti sugli eventi rari, per esempio la morte. Tuttavia, i risultati comuni, come la desaturazione di ossigeno durante la procedura, la

richiesta di farmaci sedativi ed i punteggi della tosse erano molto simili tra i due gruppi. Un altro punto da prendere in considerazione è il fatto che i test di funzione polmonare erano ripetuti solo due ore dopo la procedura e non prima. Per la sedazione, si dovevano usare tecniche più sofisticate per determinare la funzione polmonare in pazienti semioscipienti. Tuttavia, poiché la maggior parte dei pazienti che si sottopongono ad una broncoscopia senza eventi avversi sono generalmente dimessi 2 ore dopo la procedura, la valutazione dei parametri di funzione polmonare a questo punto si riteneva che potesse essere clinicamente rilevante. Inoltre, la percezione della tosse del paziente può essere influenzata 2 ore dopo la procedura per l'effetto amnesico del midazolam. Tuttavia, secondo i numerosi studi precedenti, il tempo di risveglio per la sedazione combinata con un oppiaceo ed una benzodiazepina sembra essere compreso tra 50 e 60 minuti ed il tempo di dimissione tra 75 e 120 min dopo la procedura.<sup>34-36</sup> Quindi pensiamo che difficilmente i pazienti possano essere in grado di stimare la loro tosse relativamente alla procedura dopo 2 ore.

Questo studio è stato disegnato per valutare l'utilità di un  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione immediatamente prima della procedura. Così, in un sottogruppo di pazienti che stavano già ricevendo farmaci inalatori regolarmente, il salbutamolo rappresenta un trattamento aggiuntivo in cima a una terapia combinata di  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione, anticolinergici e/o steroidi inalatori. Dato che in entrambi i casi non possono essere dimostrati dei benefici, i nostri risultati non consentono alcuna inferenza sull'effetto protettivo di una terapia inalatoria a lungo termine con steroidi o  $\beta_2$ -agonisti nella potenziale riduzione della reattività bronchiale prima di una broncoscopia. Infine, la reversibilità ai broncodilatatori non era stata determinata immediatamente prima della procedura. Tuttavia, i dati storici erano disponibili nella grande maggioranza dei casi (82,5%) e confermavano la diagnosi di BPCO in tutti. Anche se non possiamo escludere la presenza di casi di asma sovrapposta nei pochi casi senza dati anamnestici sulla risposta broncodilatatoria, considerando che i pazienti con asma probabilmente traggono beneficio dai broncodilatatori, questo potrebbe condurre ad un errore conservativo. Così, potrebbe essere più probabile trovare risultati statisticamente significativi, anche se l'ipotesi nulla fosse vera. Poiché non abbiamo trovato una differenza tra i due gruppi, questo errore non è considerato una grave limitazione nell'interpretazione dei dati. In conclusione, al contrario dell'asma, i nostri dati suggeriscono che i pazienti con BPCO non hanno bisogno di essere premedicati con  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione prima della broncoscopia.

RINGRAZIAMENTI: Siamo profondamente grati allo staff endoscopico (Esther Gysin, Dusan Jovic, Bjorn Fehrke, Monika Kohler, Sylvie Groelly, Michael Ortmann, Beatrice Lehner, Brigitte Koch, Margot Brenneisen) per la loro collaborazione; a Anja Meyer, RN, per il suo entusiastico aiuto nella raccolta dei dati; a Schoetzau per l'assistenza statistica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498–1504
- 2 British Thoracic Society guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(suppl):S1–28
- 3 National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality: 2002 chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MA: National Institutes of Health, 2002
- 4 Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; 107:430–432
- 5 Joos L, Patuto N, Chhajed PN, et al. Diagnostic yield of flexible bronchoscopy in current clinical practice. *Swiss Med Wkly* 2006; 136:155–159
- 6 Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, et al. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: long-term outcomes analysis. *Chest* 2003; 124:1993–1999
- 7 Maxfield RA. New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. *Chest* 2004; 125:777–783
- 8 Busse WW, Wanner A, Adams K, et al. Investigative bronchoprovocation and bronchoscopy in airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:807–816
- 9 Mavritsin LE, Lifshits NA. Complications in the fiber bronchoscopy of bronchial asthma patients [in Russian]. *Klin Med (Mosk)* 1980; 58:37–40
- 10 Fish JE, Peterman VI. Effects of inhaled lidocaine on airway function in asthmatic subjects. *Respiration* 1979; 37:201–207
- 11 Djukanovic R, Wilson JW, Lai CK, et al. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:772–777
- 12 Van Vyve T, Chanez P, Bousquet J, et al. Safety of bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in patients with asthma of variable severity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:116–121
- 13 Rankin JA, Snyder PE, Schachter EN, et al. Bronchoalveolar lavage: its safety in subjects with mild asthma. *Chest* 1984; 85:723–728
- 14 British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56(suppl):i1–i21
- 15 Jarjour NN, Peters SP, Djukanovic R, et al. Investigative use of bronchoscopy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:692–697
- 16 Hattotuwa K, Gamble EA, O'Shaughnessy T, et al. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest* 2002; 122:1909–1912
- 17 Workshop summary and guidelines: investigative use of bronchoscopy, lavage and bronchial biopsies in asthma and other airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:808–814
- 18 Wood-Baker R, Burdon J, McGregor A, et al. Fibre-optic bronchoscopy in adults: a position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2001; 31:479–487
- 19 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: a guide for health care professionals, 2005. Available at: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed November 1, 2006
- 20 Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225–244
- 21 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel; official position of the European Respiratory Society [in French]. *Rev Mal Respir* 1994; 11(Suppl3):5–40
- 22 Chhajed PN, Glanville AR. Management of hypoxemia during flexible bronchoscopy. *Clin Chest Med* 2003; 24:511–516
- 23 Stolz D, Chhajed PN, Leuppi J, et al. Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2005; 128:1756–1760
- 24 Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD, et al. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2004; 59:773–776
- 25 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338
- 26 Spanevello A, Migliori GB, Satta A, et al. Bronchoalveolar lavage causes decrease in PaO<sub>2</sub>, increase in (A-a) gradient value and bronchoconstriction in asthmatics. *Respir Med* 1998; 92:191–197
- 27 Humbert M, Robinson DS, Assoufi B, et al. Safety of fiberoptic bronchoscopy in asthmatic and control subjects and effect on asthma control over two weeks. *Thorax* 1996; 51:664–669
- 28 Jarjour NN, Calhoun WJ. Bronchoalveolar lavage in stable asthmatics does not cause pulmonary inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:100–103
- 29 Belen J, Neuhaus A, Markowitz D, et al. Modification of the effect of fiberoptic bronchoscopy on pulmonary mechanics. *Chest* 1981; 79:516–519
- 30 Inoue H, Aizawa H, Takata S, et al. Ipratropium bromide protects against bronchoconstriction during bronchoscopy. *Lung* 1994; 172:293–298
- 31 Neuhaus A, Markowitz D, Rotman HH, et al. The effects of fiberoptic bronchoscopy with and without atropine premedication on pulmonary function in humans. *Ann Thorac Surg* 1978; 25:393–398
- 32 Zavala DC, Godsey K, Bedell GN. The response to atropine sulfate given by aerosol and intramuscular routes to patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1981; 79:512–515
- 33 Salisbury BG, Metzger LF, Altose MD, et al. Effect of fiberoptic bronchoscopy on respiratory performance in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1975; 30:441–446
- 34 Greig JH, Cooper SM, Kasimbazi HJ, et al. Sedation for fibre optic bronchoscopy. *Respir Med* 1995; 89:53–56
- 35 Bright E, Roseveare C, Dalglish D, et al. Patient-controlled sedation for colonoscopy: a randomized trial comparing patient-controlled administration of propofol and alfentanil with physician-administered midazolam and pethidine. *Endoscopy* 2003; 35:683–687
- 36 Webb AR, Doherty JF, Chester MR, et al. Sedation for fiberoptic bronchoscopy: comparison of alfentanil with papaveretum and diazepam. *Respir Med* 1989; 83:213–217