

L. M. Bigatello  
H. Thomas Stelfox  
D. Hess

## Terapia con ossido nitrico inalatorio negli adulti - opinioni e prove

---

Ricevuto il 9 Maggio 2005  
Accettato il 18 Maggio 2005  
Pubblicato online il 23 Giugno 2005  
© Springer-Verlag 2005

---

L'editoriale fa riferimento all'articolo  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2675-4>

---

L.M. Bigatello (✉) · H.T. Stelfox · D. Hess  
Department of Anesthesia and Critical Care,  
and the Respiratory Care Services, Massachusetts General Hospital  
Harvard Medical School  
55 Fruit Street, Boston, MA, 02114, USA  
e-mail: lbigatello@partners.org  
Tel.: +1(617)7262859

La scoperta della biologia dell'ossido nitrico (NO) può essere considerata come uno dei più importanti sviluppi dei nostri giorni nel campo della fisiologia umana. Precedentemente poco considerato e solo come inquinante atmosferico, l'NO è ora noto per essere un essenziale mediatore di vari sistemi omeostatici, incluso la regolazione del tono vasomotore, la neurotrasmissione e la difesa immunitaria [1]. Nel breve periodo che ha seguito la sua identificazione come fattore endoteliale di rilascio [2, 3] sono stati scritti migliaia di lavori sull'NO, intere giornate scientifiche gli sono state dedicate e gli è stato addirittura assegnato un premio ("Molecule of the Year" di *Science* [4]), e ai suoi scopritori, nel 1998 il Premio Nobel.

Allo stesso tempo è stata studiata l'applicazione clinica degli unici effetti dell'NO inalato ma i dati sull'NO inalato nello scenario clinico sono confusi. La terapia con NO diminuisce la necessità di ossigenazione extra corporea con polmoni a membrana nei pazienti pediatrici con insufficienza respiratoria ipossiémica, beneficio indiscutibile [5, 6]. Negli adulti, però, la terapia con O<sub>2</sub> non ha dimostrato benefici persistenti nel trattamento di varie condizioni caratterizzate da ipossiémia e vasocostrizione polmonare. Ciò che noi conosciamo in questo momento degli effetti della terapia con NO nell'adulto può essere facilmente riassunto.

L'NO inalato è un vasodilatatore polmonare selettivo, piccole dosi somministrate a pazienti con ipertensione polmonare e/o ipossiémia possono fare diminuire rapidamente la pressione arteriosa polmonare e migliorare la PaO<sub>2</sub> senza evidenti effetti sistemici o tossicità. Questi potenziali benefici sono stati spesso riportati per pazienti con sindrome da distress respiratorio (ARDS), con ipertensione polmonare primitiva e secondaria, con tromboembolia polmonare e immediatamente dopo bypass polmonare, trapianto cardiaco e polmonare. Tuttavia in nessuna di queste popolazioni di pazienti NNO ha fornito effetti persistenti nel tempo, né ha cambiato alcun indicatore della prognosi, come sopravvivenza, lunghezza della degenza in terapia intensiva o durata della ventilazione meccanica.

Recentemente l'NO inalatorio è diventato un'opzione terapeutica molto costosa. Nel dicembre del 1999 la INO Therapeutics (Clinton, N.J. U.S.A) ha ricevuto dalla United States Food and Drug Administration l'autorizzazione come distributore esclusivo dell'NO medicale negli Stati Uniti, per un'unica indicazione, nei neonati a termine con insufficienza respiratoria ipossica; tutte le altre indicazioni "non registrate" sono regolate indipendentemente in ogni istituzione. La INO Therapeutics ha istituito un prezzo massimo per la terapia con NO negli Stati Uniti, per esempio il costo di NO nella nostra istituzione è \$125/h, per un totale di 96 ore (\$ 12,000) per ciascun mese di terapia per un singolo paziente. La INO Therapeutics da tempo sponsorizza ricerca clinica e sperimentale su NO per inalazione e recentemente ha donato un consistente supporto finanziario l'organizzazione di due conferenze che riunivano esperti sull'utilizzo di NO inalatorio in pazienti pediatrici [7] e adulti. I risultati di questa conferenza, sponsorizzata dalla European Society of Intensive Care Medicine e dalla European Association of Cardiovascular Anesthesiologists, sono stati pubblicati in questo numero di *Intensive Care Medicine* con il titolo "Terapia inalatoria con ossido nitrico negli adulti: raccomandazioni degli esperti europei" [8]. Questo contributo intende assistere i clinici che si chiedono se abbia senso investire risorse monetarie nella terapia con NO per le sue in-

dicazioni “non registrate” incluso il miglioramento della PaO<sub>2</sub> nell'ARDS, il miglioramento della gittata cardiaca nell'insufficienza ventricolare destra da cause varie e la prevenzione del danno da ischemia-riperfusion in seguito a trapianto d'organo.

Gli autori di questo contributo devono essere ringraziati per il loro impegno in quanto le raccomandazioni sono il risultato di diverse ore di studio, revisioni e delibere reciproche. Il gruppo di autori è eccezionale. Molti sono esperti mondiali nella farmacologia e nelle applicazioni cliniche dell'NO inalatorio; per alcuni lo studio dell'NO è stato il vertice accademico di una vita intera. È proprio qui però che nascono le difficoltà per un gruppo di esperti. Nessuno può dubitare della preparazione specifica e delle buone intenzioni degli autori ma più difficile è determinare la loro obiettività. È facile immaginare come anni di lavoro accademico, clinico o sperimentale, possano influire sulle percezioni individuali. Questo fatto diventa particolarmente preoccupante quando viene chiesto agli esperti di esprimere un'opinione su un tipo di terapia che presenta importanti effetti fisiologici ma allo stesso modo dati di prognosi clinica deludenti. *Quali ulteriori raccomandazioni possono aggiungere gli esperti oltre la loro opinione?* Forse non sorprende che parecchie sezioni del documento siano amplificate (per esempio ARDS, trapianto cardiaco e cardiocirurgia) data la mancanza di dati a favore.

Un approccio alternativo all'opinione degli esperti è la medicina basata sull'evidenza come menzionato dalla Cochrane Collaboration e da un sempre maggior numero di società professionali. Con questo approccio le domande devono essere determinate a priori, una ricerca sistematica della letteratura identifica tutti i lavori rilevanti che sono quindi esaminati e classificati secondo le qualità della metodologia; sono quindi generate le raccomandazioni (abituamente chiamate “linee guida”) e stilata una classifica basata sulla forza delle prove. L'approccio di “opinione” che è stato utilizzato nelle European Expert Recommendations lascia molte domande irrisolte rispetto al potenziale di fattori confondenti nel processo: come sono stati scelti i partecipanti al pannello, come è stata condotta la ricerca bibliografica, come sono stati classificati i lavori e, forse più importante, qual è la base scientifica di ogni raccomandazione? Lo stato ed il prestigio degli esperti non garantisce la validità delle loro raccomandazioni. Ma al contrario raccomandazioni non supportate possono essere potenzialmente dannose se espresse da un esperto. Questo è vero soprattutto quando le raccomandazioni si basano su fattori prognostici a breve termine piuttosto che su fattori prognostici clinicamente rilevanti a lungo termine, come per esempio la dura-

ta della ventilazione meccanica, la lunghezza della degenza in terapia intensiva e la sopravvivenza.

Come scienziati clinici nel tentativo di migliorare l'utilizzo dei trattamenti, ricerchiamo le prove. Quando queste prove esistono siamo obbligati a seguirle, o, se non siamo d'accordo, dobbiamo documentare le ragioni delle nostre divergenze. Quando non siano presenti prove di alto livello, come spesso succede, l'approccio più scientifico si basa sulla revisione completa della letteratura seguendo principi basati sull'evidenza. Le European Expert Recommendations che sono state ora pubblicate su *Intensive Care Medicine* enfatizzano quello che già sapevamo sulla terapia con NO negli adulti. È una terapia con attività fisiologica affascinante ma che non presenta alcun beneficio su fattori prognostici rilevanti per indicazioni diverse da quella registrata. Nel campo con le migliori prove, l'ARDS, le raccomandazioni degli esperti rispecchiano la revisione precedentemente pubblicata dalla rassegna Cochrane [9]. Cinque studi randomizzati e controllati ben condotti che hanno arruolato un totale di 910 pazienti, probabilmente più di quanto abbia reclutato qualsiasi altro studio sulla terapia farmacologica dell'ARDS, hanno inequivocabilmente dimostrato che non ci sono benefici. Naturalmente rimangono ancora aperte alcune ragionevoli domande rispetto ai potenziali benefici dell'NO in altre circostanze e le raccomandazioni degli esperti speculano sui possibili benefici. Ad ogni modo, come gli autori ripetutamente affermano, non ci sono né dati, né prove sufficienti per raccomandare l'utilizzo di routine di NO per la maggior parte delle condizioni patologiche negli adulti.

Quindi che deve fare il clinico dopo queste nuove linee guida pensate per lui? Non molto di diverso da quanto facesse prima. Nonostante l'affermazione che “gli esperti credono che possa esserci un vantaggio nell'utilizzo dell' NO” per parecchie delle indicazioni esaminate, gli esperti alla fine onestamente concludono che non vi sono prove che supportino il suo utilizzo. Anche questo gruppo di esperti, alcuni di loro protagonisti dell'importante storia della scoperta devono a un certo punto distinguere tra *opinioni e prove*.

---

#### Conflitto di interessi

Il Dott. Luca Bigatello ha ricevuto dalla INO Therapeutics circa \$30 000 come parte di un'onorario di ricerca nel 2001-2002.

Il Dott. Dean Hess negli ultimi cinque anni ha ricevuto circa \$20 000 dalla INO Therapeutics per consulti e onorario.

**Bibliografia**

1. Steudel W, Hurford W, Zapol W (1999) Inhaled nitric oxide. Basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 91:1090–1121
2. Ignarro LJ (1989) Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J* 3:31–36
3. Moncada SR, Palmer MJ, Higgs EA (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109–142
4. Koshland D (1992) The molecule of the year. *Science* 258:1861
5. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (1997) Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 336:597–604
6. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FCI, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwass MS, Zayek MM, Gross I, Heymann MA, Zapol WM (1997) Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 336:605–610
7. Macrae D, Field D, Mercier J (2004) Inhaled nitric oxide therapy in infants and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 30:372–380
8. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, Gustafsson LE, Hervé P, Jolliet P, Kaisers U, Litvan H, Macrae DJ, Maggiorini M, Marczin N, Mueller B, Payen D, Ranucci M, Schranz D, Zimmermann R, Ullrich R (2005) Terapia inalatoria con ossido nitrico negli adulti: raccomandazioni degli esperti europei. *Intensive Care Medicine* 13: 167-179 [*Ed. italiana*]
9. Sokol, J, Jacobs S, Bohn D (2003) Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults—review. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1); CD 002787