

Allegato 1

CENTRO DI COORDINAMENTO REGIONALE PER LA GESTIONE DELLA SINDROME DA INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA GRAVE

1. CONTESTO

Con il termine ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) si indica una forma grave di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (acute hypoxemic respiratory failure - AHRF), esito di una reazione del polmone verso cause di varia natura. Il risultato si manifesta come una sindrome infiammatoria polmonare caratterizzata da lesioni alveolari diffuse ed aumento della permeabilità dei capillari polmonari e con incremento dell'acqua polmonare extracapillare, definito come edema polmonare non cardiaco. Clinicamente la sindrome è caratterizzata da dispnea grave, tachipnea e cianosi, nonostante la somministrazione di ossigeno, riduzione della "compliance" polmonare ed infiltrati polmonari bilaterali diffusi a tutti i segmenti [1].

L'incidenza della sindrome oscilla tra 10 e 79 casi/anno per 100.000 abitanti; in Regione Lombardia si attendono tra i 1.000 e i 7.900 pazienti all'anno con diagnosi di ARDS, dei quali circa il 30% evolvono in maniera critica.

L'ARDS è una patologia caratterizzata da una elevata mortalità e richiede un trattamento tecnologicamente complesso, impostato sul riconoscimento di parametri fisiopatologici la cui natura impone un monitoraggio costante ed una interpretazione sofisticata, supportata da una adeguata esperienza e know-how da parte del team assistenziale. Pertanto, è necessaria un'organizzazione per livelli incrementali di complessità ed esperienza delle strutture di terapia intensiva dedicate alla cura di questi pazienti, tenuto conto anche delle più recenti indicazioni scientifiche e normative in termini di volumi di attività.

Recentemente, il trattamento ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) si è venuto affermando come il più efficace nei casi più gravi di ARDS [2]. L'ECMO, infatti, sostituendo la funzione polmonare di ossigenazione e decapneizzazione del sangue mediante circolazione extracorporea, garantisce le migliori condizioni per il recupero della funzione polmonare anche nei casi più gravi di ARDS.

Regione Lombardia con la DGR n. VIII/10228/09 *"Determinazioni in merito alla rete delle terapie intensive per la gestione della sindrome da insufficienza respiratoria acuta grave"* e la DGR XI/2562/19 *"Ulteriori determinazioni in merito all'applicazione della metodica ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation): individuazione dei centri regionali per il trattamento dello shock cardiogeno o arresto cardiaco refrattario e della sindrome da insufficienza respiratoria acuta grave"* ha preso atto che il trattamento della sindrome da insufficienza respiratoria acuta grave richiede una gestione integrata e stratificata per livelli di complessità strutturale e competenza dei centri che costituiscono la rete.

In Lombardia la Rete "Respira" applica la tecnica ECMO in 80-120 pazienti con ARDS grave ogni anno. Stime provenienti dagli Stati Uniti portano a raddoppiare il numero massimo di

possibili pazienti trattati con ECMO. ECMO è una tecnologia complessa, costosa in termini di impiego di materiali e competenze, non scevra da rischi, applicata solo in centri con esperienza specifica e con un volume adeguato di attività che garantiscano il mantenimento delle competenze operative.

È importante sottolineare come la rete regionale ECMO Lombardia soddisfi le attuali raccomandazioni internazionali.

L'international ECMO network, che riunisce i principali esperti del settore raccomanda infatti che ogni centro debba applicare almeno 12 ECMO/anno per qualificarsi per il trattamento dell'insufficienza respiratoria, tenuto conto che la frequenza attesa di trattamenti è normalmente compresa fra 5 e 10 casi per milione, e che quindi ogni centro dovrebbe coprire un'area fra i 2 e i 3 milioni di persone. L'apertura di nuovi centri al di là di questo numero è sconsigliata [3].

2. ORGANIZZAZIONE DELLA RETE ECMO PER L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE

Ai soli fini della gestione del paziente affetto da insufficienza respiratoria acuta grave si conferma il contenuto della DGR XI/2562/19 ovvero l'organizzazione della rete basata sull'identificazione delle Terapie intensive presenti sul territorio regionale in tre livelli sulla base delle disponibilità quali-quantitative delle risorse ritenute necessarie per la gestione dei pazienti.

LIVELLO	CARATTERISTICHE
1	Struttura sanitaria con Terapia Intensiva
2	Struttura sanitaria sede di DEA (riferimento territoriale su base provinciale)
3	Strutture di riferimento regionale facenti parte della rete Nazionale Respira, che effettuano il posizionamento fuori sede e il trasporto dei pazienti

Le Terapie Intensive di livello 2 vengono contattate, secondo i criteri esposti in appendice, dalle strutture di livello 1 per consulenza o trasferimento di pazienti affetti da grave insufficienza respiratoria acuta ipossiémica il cui trattamento non richiede verosimilmente l'ausilio dell'ECMO.

I centri di terzo livello vengono contattati dalle strutture di livello 1 o 2, secondo i criteri esposti in appendice, per consulenza o trasferimento di pazienti affetti da grave insufficienza respiratoria acuta il cui trattamento potrebbe richiedere l'ausilio dell'ECMO. L'utilizzo della tecnica ECMO per pazienti con AHRF da causa potenzialmente reversibile segue in generale i criteri riconosciuti (si vedano la flow chart e i criteri definiti in appendice) [4].

I centri che presentano le caratteristiche del livello 3 sono:

1. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
2. Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza.
3. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.

4. IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.
5. ASST Papa Giovanni XXIII, Ospedale di Bergamo, con competenza anche per i pazienti in età pediatrica.

3. CENTRO DI COORDINAMENTO

Nell'ottica di rafforzare ulteriormente questo modello si rende necessario l'istituzione di un centro di coordinamento che, alla luce della grande esperienza acquisita durante la gestione dell'emergenza pandemica COVID, viene messo in capo alla UO Terapia Intensiva Adulti "E. Vecla" della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, e l'attivazione di un numero unico per le Terapie Intensive regionali per il trattamento dei pazienti con ARDS.

Tale numero unico (attivo 24/7) sarà gestito dalla Centrale Operativa Emergenza Urgenza (AREU) con contatto diretto con il centro di coordinamento gestito dalla UO Terapia Intensiva Adulti "E. Vecla" della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano.

In particolare, il centro di coordinamento:

- sarà attivo 24/7 per rispondere alle richieste di counseling telefonico, richieste di posto letto e/o trasferimento di potenziali candidati ECMO da parte degli Ospedali di primo e secondo livello;
- favorirà la soluzione di situazioni di dubbio o perplessità operative gestendo un database informatico (già attivo per l'emergenza COVID-19 "blockchainregionelombardia.it" e già predisposto per l'estensione di utilizzo ad altre patologie) al fine di consentire la raccolta di dati utili al miglioramento del funzionamento della Rete ed eventualmente di ottimizzare l'allocazione dei posti letto disponibili coordinando l'attività di consulenza e confronto fra i centri della Rete;
- organizzerà la turnistica delle squadre trasporto ECMO nei periodi di sovraccarico della Rete (e.g. epidemie).

Il potenziale candidato ECMO verrà gestito (trasferimento presso il Centro di livello 3 effettuato dal Centro chiamante o incannulamento fuori sede con trasporto effettuato dall'ECMO Team del Centro di livello 3) in linea di principio secondo lo schema seguente:

- aprile-settembre: assegnazione chiamate per competenza territoriale;
- ottobre-marzo: assegnazione chiamate per turnistica di reperibilità dei Centri di livello 3;
- in situazioni specifiche (es pandemia o comunque alto numero di pazienti) si potrà modificare il metodo di assegnazione secondo principi adeguati alla congiuntura reale.

4. SEGNALAZIONE E TRASPORTO DEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

In linea di principio l'allerta precoce favorisce il trasferimento mediante supporto convenzionale eseguito dal personale del Centro di livello 1 o 2.

La Rete ECMO, quando contattata da un centro di livello 1 o 2 a seguito della

individuazione di un paziente con AHRF potenzialmente candidato ECMO, provvederà tempestivamente ad assumere la decisione finale circa il trasferimento e a fornire, ove indicato, il supporto di un ECMO team mobile disponibile 7 giorni su 7.

L'equipe ECMO designata assumerà la decisione finale circa la trasportabilità in supporto convenzionale piuttosto che in ECMO, unitamente alle tempistiche di attuazione. In ogni caso le indicazioni alla tecnica spettano in ultima analisi all'equipe ECMO coinvolta, che provvederà ad una valutazione individuale degli specifici rischi e benefici.

AREU può essere contattata per il trasporto del team ECMO su gomma o, in conformità a quanto previsto dai regolamenti AREU, su mezzi ad ala rotante dal Centro di riferimento regionale alla struttura in cui si trova il paziente affetto da sindrome da insufficienza respiratoria acuta grave. Il trasporto del paziente deve avvenire a carico del Centro di riferimento regionale su mezzo adeguatamente attrezzato. AREU si rende disponibile a riportare parte del team ECMO, che non segue direttamente il paziente, al centro di riferimento.

È previsto il back-transport verso il centro di 1 e 2 livello del paziente una volta stabilizzato.

5. FORMAZIONE

I 5 Centri di livello 3 regionale con il supporto dei centri di livello 2 svolgono attività di formazione e aggiornamento volta a miglioramento dell'assistenza nei pazienti affetti da sindrome respiratoria acuta grave, favorendo una opportuna ed il più possibile uniforme applicazione delle tecniche di supporto adeguate ai vari livelli.

Si ricorda che possono essere eseguiti trattamenti sperimentali se disciplinati da apposita ricerca approvata secondo la normativa vigente.

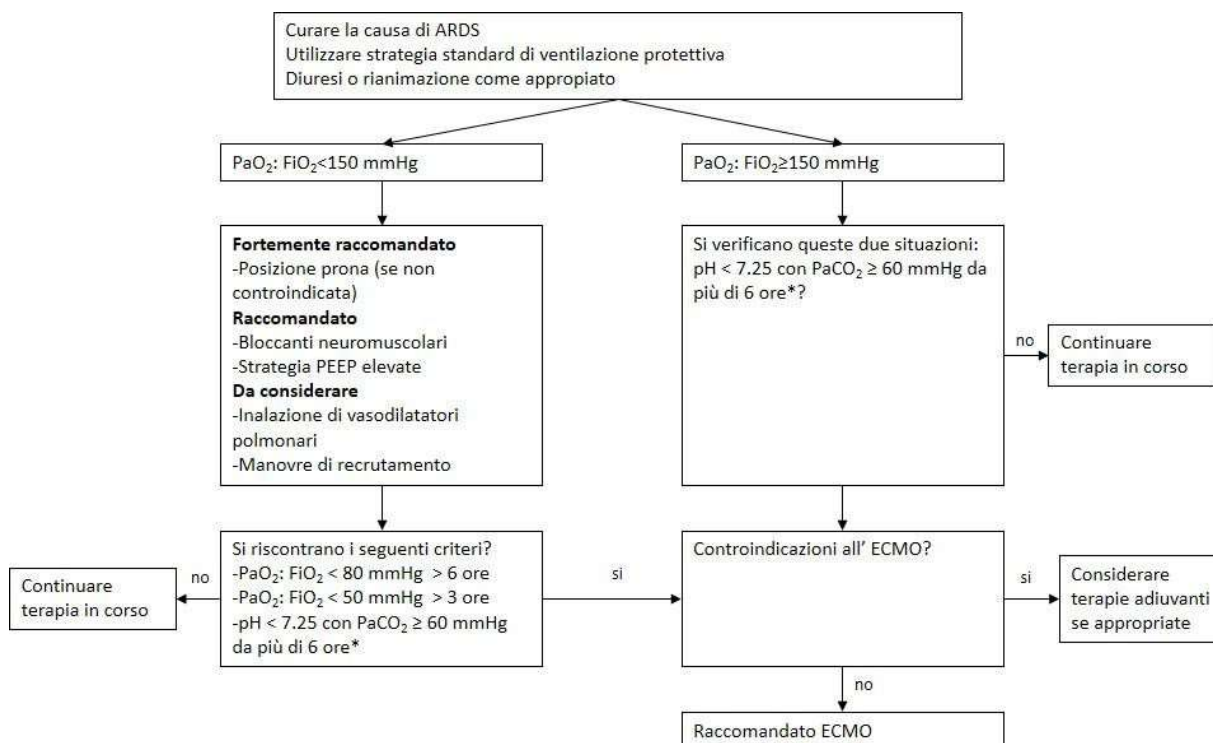
6. BIBLIOGRAFIA

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.
2. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):1965-1975.
3. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, De Backer D, Fan E, Ferguson N, Fortenberry J, Fraser J, Gattinoni L, Lynch W, MacLaren G, Mercat A, Mueller T, Ogino M, Peek G, Pellegrino V, Pesenti A, Ranieri M, Slutsky A, Vuylsteke A; International ECMO Network (ECMONet). Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(5):488-96.

4. Abrams D, Ferguson ND, Brochard L, Fan E, Mercat A, Combes A, Pellegrino V, Schmidt M, Slutsky AS, Brodie D. ECMO for ARDS: from salvage to standard of care? Lancet Respir Med. 2019;7(2):108- 110.

APPENDICE

Algoritmo per la gestione dei pazienti con ARDS [4]



*: con frequenza respiratoria ≥ 35 respiri al minuto e impostazioni di ventilazione meccanica regolate per mantenere una pressione di plateau inspiratoria ≤ 32 cmH₂O

Indici di gravità e criteri di attivazione

Le Strutture di livello 1 sono invitate a contattare le Terapie Intensive di livello 2 che svolgeranno attività di consulenza ed eventuale accettazione del paziente in presenza dei seguenti criteri:

- CRITERI PER ADULTO
 - AHRF (acute hypoxemic respiratory failure) con uno o entrambi dei seguenti criteri per più di 12 ore con almeno due controlli:
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg con $\text{FiO}_2 > 50\%$
 - $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O

Le strutture di livello 1 o 2 sono invitate a contattare i centri di riferimento di livello 3 quando in pazienti affetti da **AHRF da causa potenzialmente reversibile** viene soddisfatto uno dei seguenti criteri per più di 3 ore su due controlli:

- CRITERI PER ADULTO
 - $\text{HbO}_2 < 85\%$
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg con $\text{PEEP} \geq 10$ cmH₂O

- $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg e $\text{pH} < 7.30$ con Driving Pressure (DP) > 14 cmH₂O e frequenza respiratoria > 25 respiri/minuto
- Pazienti con AHRF/ARDS e concomitante instabilità emodinamica
- CRITERI PEDIATRICI
 - $\text{FiO}_2 > 0.8$
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg per 4 ore in condizioni di ottimizzazione della ventilazione
 - $\text{OI} > 25$ per 4 ore con trattamento massimale, incluso iNO o $\text{PaCO}_2 > 90$ mmHg per più di 3 ore

Di seguito le controindicazioni specifiche all'impiego di ECMO nei casi di AHRF [2]:

▪ RELATIVE:

1. Ventilazione meccanica da più di 7 giorni
2. Peso corporeo > 1 kg per centimetro di altezza o $\text{BMI} > 45$ kg/m²
3. COPD in trattamento con ossigeno terapia o ventilazione non invasiva domiciliare
4. Insufficienza cardiaca che richieda ECMO veno-arteriosa
5. Storia di trombocitopenia indotta da eparina;
6. Neoplasia con attesa di vita inferiore a 5 anni;
7. Difficoltà di accesso vascolare per una cannulazione periferica
8. Piastrinopenia grave (conta piastrinica $< 30.000/\text{mm}^3$)
9. Immunodepressione grave
10. Grave collagenopatia coinvolgente il sistema vascolare

▪ ASSOLUTE:

1. Stato premortale o $\text{SAPS II} > 90$ (scala 0-163) al momento della valutazione
2. Coma post anossico non farmaco-indotto
3. Grave lesione neurologica irreversibile
4. Decisione di limitazione o sospensione delle terapie
5. Shock circolatorio protratto ed irreversibile