

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Opinioni

La ricerca clinica: priorità, ostacoli e facilitazioni

Dibattito pro/con

**“E’ possibile ed appropriato inserire in lista d’attesa per trapianto un paziente con fibrosi cistica colonizzata da Burkholderia cepacia complex?”
Un quesito a due Centri Trapianto**

Saper fare

Il lavaggio (irrigazione) nasale

Casi clinici

Bioetica

Bioetica: una palestra di riflessione ed un supporto metodologico per i clinici

Medicina delle evidenze

Piramide delle evidenze scientifiche. Revisioni sistematiche, meta-analisi e loro applicazione in fibrosi cistica

Novità della SIFC

Esperienza di un giovane ricercatore

Medicina, cultura ed arte

Questione di razza: Romanzo di Guido Barbujani

Piante Medicinali: dalla Mitologia alla Fibrosi Cistica



Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriali

Perchè un rinnovato "Orizzonti FC"?

Comitato di Redazione

p. 3

Un incontro sulla ricerca clinica (Milano, 7-8 luglio 2008)

R. Buzzetti

p. 4

Opinioni

a cura di R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

La ricerca clinica: priorità, ostacoli e facilitazioni.

p. 5

Dibattito pro/con

"E' possibile ed appropriato inserire in lista d'attesa per trapianto un paziente con fibrosi cistica colonizzata da Burkholderia cepacia complex?" Un quesito a due Centri Trapianto

M. Rolla, S. Quattrucci - Roma

P. Vitulo, A. Bertani, M. L. Furnari, G. Traverso, F. Pardo - Palermo

p. 8

Saper fare

Il lavaggio (irrigazione) nasale

B. Ferrari

p. 11

Casi clinici

a cura di R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

Caso 1

p. 14

Caso 2

p. 15

Bioetica

a cura di P. Funghi

Bioetica: una palestra di riflessione ed un supporto metodologico per i clinici

P. Funghi

p. 16

Medicina delle evidenze

a cura di G. Vieni

Piramide delle evidenze scientifiche - Revisioni sistematiche, meta-analisi e loro applicazione in fibrosi cistica

p. 18

Novità della SIFC

Esperienza di un giovane ricercatore: partecipazione al Workshop, organizzato da EuroCareCF sulla produzione, coltivazione e caratterizzazione di cellule epiteliali polmonari. (Lisbona 14-18 Luglio 2008)

I. De Fino

p. 24

Medicina cultura e arte

Questione di razza: Romanzo di Guido Barbujani, 2003 Mondadori

G. Borgo, E. Baldo

p. 25

Piante Medicinali: dalla Mitologia alla Fibrosi Cistica

M. Conese

p. 26

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direttore Editoriale

Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Lorella Bergamin

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Luigi Vieni

Luigi Ratclif

Mirco Ros

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Carla Colombo

Consiglio Direttivo: Silvana Ballarin, Valeria Casavola, Angelo Cosimi, Vincenzina Lucidi,
Giuseppe Magazzù, Teresa Repetto, Sergio Zuffo.

email: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

Scientific Publications s.r.l. via Sannio, 4 20137 Milano Tel. 0259902320, Fax 0259900758,
scientific.publications@eac.it

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c., Via Quintiliano, 37-41, 20138 Milano, Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© Scientific Publications s.r.l., Milano

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo





Perchè un rinnovato "Orizzonti FC"?

a cura della Commissione

Orizzonti FC è nato come uno strumento di approfondimento ed informazione sull'assistenza e la ricerca nella fibrosi cistica, rivolto agli operatori sanitari. Quando abbiamo accettato di occuparcene abbiamo deciso di ripensarlo, facendo leva soprattutto sulla passione, il gusto di comunicare e di informare, oltre che sugli interessi professionali dei componenti della Commissione ma anche dei collaboratori, interni ed esterni al mondo della fibrosi cistica, che ci aiuteranno a proporre tanti e diversi contenuti. Non serve, crediamo, una rivista, che riproponga i contenuti di altre riviste italiane ed internazionali sulla fibrosi cistica. Racconteremo infatti una realtà vitale e vivace, quella dei Centri di cura e dei Centri di ricerca per la fibrosi cistica, che hanno da riflettere sulla propria storia ed il proprio futuro. "Orizzonti FC" dovrebbe essere perciò lo specchio di questa riflessione e se saremo abbastanza bravi a fare ciò dovrebbero arrivarci da voi lettori molti stimoli ed idee, da presentare e condividere.

Questo primo numero racchiude Utilizzare le interviste per proporre sui temi caldi della comunità.

"saper fare" degli operatori nei si perda l'esperienza unita alle una traccia per i miglioramenti utile proporre un dibattito caso clinico, che coinvolga perché no, il paziente e la altrimenti di bioetica? La acquisita calandola nella a tutti i professionisti. dai casi in corsia il confrontare le nostre dibattito "pro/con" professionale, evidenze, laddove le revisioni clinica randomizzata e controllata non perché non rilassarci e gustare l'intreccio tra

Ecco, tutto ciò sarà contenuto in "Orizzonti FC": nuovo numero e di poter riportare nei prossimi numeri tante alla Redazione (indirizzare a: mros@ulss.tv.it).



la traccia delle nostre idee.

un dibattito Valorizzare il Centri, perché non evidenze, anzi vi sia di domani. Pensiamo sia multidisciplinare sul anche il bioeticista e sua famiglia: come parlare medicina delle evidenze va nostra realtà e diffondendola Impariamo insieme ad estrarre quesito clinico, da proporre per prassi più o meno "arrugginite". Il potrà arricchire il nostro bagaglio mettendo a confronto le poche sistematiche, le meta-analisi o la ricerca sono arrivate a darci risposte. Ed infine, arte, cultura e medicina?

ci auguriamo che non perdiate mai un vostre lettere di commento e di proposta

Cesare Braggion - Pediatra, Responsabile Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

Ermanno Baldo - Pediatra, Responsabile dell'Unità Operativa di Pediatria e del S.S. Fibrosi Cistica, Ospedale Santa Maria del Carmine, Rovereto (TN)

Lorella Bergamin - Infermiere Coordinatore, ASO OIRM - S. ANNA, - Torino

Rosaria Casciaro - Pediatra, Centro Regionale Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova

Massimo Conese - Professore Associato, Dipartimento di Scienze Biomediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Foggia clo Ospedali Riuniti; Istituto Terapia Sperimentale Fibrosi Cistica - Ospedale S. Raffaele, Milano

Luigi Ratclif - Pediatra, S.S. Fibrosi Cistica, U. O. Pediatria, Ospedale "Tatarella", ASL Foggia 2 Cerignola (FG)

Mirco Ros - Pediatra, S.S. Fibrosi Cistica, U.O. Pediatria, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

Giuseppe Vieni - Pediatra, S.S. Fibrosi Cistica, Policlinico Universitario di Messina



Un incontro sulla ricerca clinica (Milano, 7-8 luglio 2008)

Un gruppo di clinici e ricercatori esperti di fibrosi cistica si è riunito per due giorni all'inizio di luglio, a Milano, con l'obiettivo di condividere riflessioni e impegni sullo stato della ricerca clinica in FC. Il desiderio che ha spinto i partecipanti (tutti membri del Direttivo SIFC o della Fondazione FC, o responsabili delle Commissioni SIFC) a incontrarsi, era da un lato il cercare di capire per quali motivi la ricerca clinica sulla FC stenti ancora a decollare in Italia, e forse non solo in Italia, e, dall'altro lato, quali rimedi si possano mettere in atto per tentare di rivitalizzare questo settore apparentemente un po' in difficoltà.

Ha iniziato Carla Colombo, Presidente SIFC, con una presentazione dello stato della ricerca FC in Italia e nel mondo.

Quindi Roberto Buzzetti, "facilitatore" e conduttore delle due giornate, dopo aver sondato mediante questionario la percezione che ognuno ha della quantità di studi clinici (definiti sia come studi randomizzati, che osservazionali e perchè no, bibliografici) ha presentato la situazione oggettivamente disponibile delle revisioni Cochrane (44), dei trials di fase III e di fase IV registrati in www.clinicaltrials.gov, e dei progetti presentati alla Fondazione FC negli scorsi anni.

E' stato poi presentato un censimento dei lavori di ricerca clinica eseguiti nel mondo e in Italia, attraverso una sia pur lacunosa ricerca in PubMed. Una sorta di "analisi epidemiologica" della ricerca clinica in Italia ha messo in evidenza 116 lavori.

Successivamente si è proceduto a condurre un'analisi dei fattori di ostacolo alla buona ricerca, attraverso un questionario in 14 domande. Tra le risposte più frequenti: la mancanza di programmazione...; l'eccessivo carico di lavoro; la mancanza di qualcuno cui sottoporre i protocolli per una valutazione e un giudizio; le lacune nell'organizzazione; la scarsa propensione e formazione alla ricerca; la scarsa attitudine alla partecipazione; le carenze nella comunicazione.

E' seguita un'ampia discussione durante la quale i partecipanti si sono riconosciuti in alcune delle barriere presentate. Numerose e puntuali le osservazioni: la SIFC deve innanzitutto organizzarsi per dare un valido supporto per la ricerca; non basta l'interfaccia con le case farmaceutiche e con gli studi europei: è necessario far crescere un tessuto, una rete per fare ricerca. Talvolta nei centri scarseggiano i giovani su cui investire, o le facilities, o le figure professionali con consolidata expertise. Ma forse prioritaria è una seria programmazione che definisca su quali aree di ricerca investire energie e risorse.

E' stato anche presentato un caso paradigmatico di studio dall'esito non positivo, il "caso glargine", che ha giustamente polarizzato la discussione sui problemi incontrati dai ricercatori nel caso in questione.

E' stata poi la volta della Dssa Leone, di Glaxo, che ha presentato ottimamente l'insieme degli elementi organizzativi irrinunciabili perchè un studio vada a buon fine. Giuseppe Magazzù ha esaminato le revisioni Cochrane ed il registro dei trials in corso, traendone degli interessanti spunti sui settori nei quali, a suo giudizio, vi è spazio per la ricerca. A seguire, un brain storming di suggerimenti-proposte, che ha portato alle seguenti ipotesi di studi da condurre:

- Nutrizione invasiva
- Validazione di un modello prognostico (Liou)
- Validazione della determinazione dei biomarkers nell'esalato

- Trattamento dell'ipertensione portale
- Stato di salute degli screenati
- Tempistica del test del sudore nel contesto dello screening neonatale
- Effetto di management degli screenati
- Incidenza di ABPA ed esito
- Insufficienza renale pre-trapianto, come valutare
- Predittori di esito negativo del trapianto polmonare

In seguito, gli interventi di Conese e di Galiotta sulla translational research. Infine i gruppi di lavoro su tre possibili temi di ricerca:

- La validazione del modello di Liou sulla sopravvivenza a 5 anni
- Lo studio della nutrizione intensiva
- L'opportunità di fisioterapia precoce nei soggetti positivi allo screening asintomatici

Dalle due giornate è infine emersa l'esigenza di dotarsi di una unità di ricerca clinica in cui far confluire le competenze tecniche, metodologiche e organizzative utili all'ideazione e alla conduzione di studi clinici.

Come si vede, non manca certo ai ricercatori italiani la lucidità e la capacità di analisi dei problemi; ne' tantomeno la fertilità nell'ideazione di nuovi studi e la capacità di essere propositivi. Forse scontiamo la scarsa attitudine, molto italiana, al dialogo tra diversi ricercatori e soprattutto a sottovalutare l'importanza di una ferrea organizzazione in grado di garantire una ricerca efficace e utile ai nostri pazienti.

R. Buzzetti

Membro del Comitato di Consulenza Scientifica della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica

a cura di: R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros



La ricerca clinica: priorità, ostacoli e facilitazioni.

La parola ai coordinatori dei Gruppi Professionali della SIFC:

G. Castaldo (Laboratori di Genetica); D. Fogazza (Assistenti sociali); G. Manno (Microbiologi); I. Milella (Infermieri); R. Nobili (Psicologi); B. Russo (Dietisti); C. Tartali (Fisioterapisti).

R. Buzzetti ci ha raccontato nell'editoriale di questo numero di Orizzonti FC dell'incontro di luglio a Milano sulla ricerca clinica. Il tema della ricerca clinica è importante e perciò abbiamo voluto intervistare i coordinatori dei Gruppi professionali sull'importanza, la fattibilità, gli ostacoli alla ricerca nel loro specifico ambito professionale. Riportiamo uno stralcio delle interviste, per offrire degli ulteriori spunti di riflessione.

1) Potresti indicare due temi prioritari oggetto di possibile ricerca nel tuo ambito professionale e le ragioni di questa scelta?

R: 1- Studiare l'interazione di più geni o più proteine diverse nello sviluppo di malattie genetiche ereditarie che fino a qualche tempo fa si ritenevano fossero causate dall'alterazione di un singolo gene. 2- Identificare molecole potenzialmente in grado di influenzare queste interazioni. **(Castaldo)**

R:Per il paziente che cresce il raggiungimento dell'autonomia è il risultato di un lungo e complesso percorso che si svolge all'interno di 2 diversi ambiti relazionali: quello delle relazioni primarie, familiari ed amicali e quello delle relazioni secondarie che si creano nella scuola, nel mondo e nello svolgimento di attività nel tempo libero. In tali ambiti il ruolo della famiglia e della scuola sono fondamentali nel favorire o meno questo percorso. Indispensabile è quindi comprendere quali i bisogni, le risorse attivate o attivabili, quali gli ostacoli – nel mio specifico di ordine sociale ma non solo – che si frappongono, o possono frapponersi in tali contesti, nel conseguimento di tale percorso verso l'autonomia. **(Fogazza)**

R: 1- Ritengo sia importante il potenziamento della diagnosi precoce di Pa (metodologia e protocolli diagnostici) per preservare, i bambini in particolare, dall'essere colonizzati da tale germe. La ricerca dovrebbe essere non solo microbiologica ma anche clinica ed epidemiologica (possibili fonti di Pa; particolari fenotipi). Allestire ceppoteche prospettiche e individuare Centri di riferimento per tipizzazione molecolare di Pa favorendone l'inserimento in network europei, per promuovere l'opportunità di confronti culturali. 2- Potenziare le metodologie dei test di sensibilità agli antibiotici su modelli più vicini alla situazione in vivo (biofilm), per offrire al clinico dei dati "tagliati" per un modello di infezione polmonare come la Fibrosi Cistica. **(Manno)**

R: 1- La cartella infermieristica unica per tutti i centri di riferimento per la cura e la diagnosi di Fibrosi Cistica. 2- Uno studio multicentrico sui fattori che influenzano la durata dell'accesso venoso periferico. Le ragioni di questa scelta nascono all'interno del mio gruppo professionale, in cui è emersa l'esigenza di approfondire anche queste due tematiche oltre le ricerche attualmente in corso. **(Milella)**

R: 1- Valutare la correlazione tra lo stato nutrizionale e lo sviluppo puberale e il target genetico. In questi due anni di lavoro il nostro gruppo ha fatto una fotografia dello stato nutrizionale dei pazienti

italiani, ne è risultato che la situazione va migliorata, il 54% ha un BMI percentile sotto il 50 percentile. 2- La stesura di linee guida per pianificare gli interventi sullo stato nutrizionale. **(Russo)**

R: 1- La ventilazione non invasiva a scopo drenante anche perché ci sono poche evidenze in letteratura sull'utilità. Sarebbe importante fare uno studio a lungo termine in modo particolare con i pazienti più critici, valutandola anche come supporto al training. 2- Un altro tema importante è valutare qual è il ruolo del fisioterapista di fronte alle complicanze, per esempio pneumotorace, emottisi, incontinenza urinaria, quest'ultima molto frequente nelle donne adulte. Per questo secondo tema non esiste una definizione precisa del ruolo del fisioterapista e in maniera particolare non esistono dei protocolli che diano indicazioni per un trattamento uniforme. Il compito del fisioterapista che lavora in fibrosi cistica fino a non molto tempo fa era quello di occuparsi del drenaggio delle secrezioni; attualmente, con un numero sempre maggiore di pazienti adulti, aumentano anche le problematiche da affrontare. Altro tema importante è quello di valutare la necessità della fisioterapia respiratoria nel paziente asintomatico. **(Tartali)**

2) Quali sono gli ostacoli principali per la ideazione, progettazione e realizzazione di un progetto di ricerca nel tuo ambito professionale?

R: Ostacoli principali: 1) scarso collegamento tra i gruppi di ricerca che operano nel campo della FC; 2) scarse interazioni tra i ricercatori di base e quelli di corsia; 3) scarse risorse finanziarie a disposizione della ricerca. **(Castaldo)**

R: Gli ostacoli - trasversali ai vari ambiti di ricerca – ritengo siano riconducibili soprattutto alla carenza di risorse: persone dedicate (comprendendo fra questi anche esperti di metodologia della ricerca e statistici), fondi, tempo disponibile. **(Fogazza)**

R: L'apertura dei Responsabili dei laboratori a considerare la Fibrosi Cistica un campo su cui investire in ricerca e dare a disposizione sia personale che attrezzature. **(Manno)**

R: La mancanza di strumenti informatici adeguati, la disponibilità dei medesimi nelle U.O. da parte del personale infermieristico, la carenza di personale infermieristico e di conseguenza la difficoltà di dedicarlo alla ricerca, le difficoltà comunicative legate ad un linguaggio condiviso, non sufficiente coinvolgimento culturale alla

ricerca infermieristica, carenza/assenza di un supporto organizzativo alla ricerca bibliografica. (**Milella**)

R: Le risorse a disposizione in termini di personale sicuramente; le competenze di ricerca poi si possono sviluppare nell'ambito del gruppo. Ritengo ottima la collaborazione nel nostro gruppo. (**Nobili**)

R: Il Gruppo dei dietisti è giovane, è nato nel 2006. Non ci sono ancora rappresentanti di tutti i Centri, attualmente siamo dieci. Inoltre molti sono impegnati in vari campi, non solo nella Fibrosi Cistica. Quindi, oltre a mancare delle figure di riferimento, spesso queste non hanno tempo da dedicare in modo specifico alla Fibrosi Cistica. Inoltre i medici non sempre collaborano nella raccolta di tutti i dati per definire lo stato nutrizionale di un paziente. (**Russo**)

R: Per prima cosa per ideare un progetto di ricerca bisogna avere le competenze, le basi scientifiche e definire il tipo di protocollo. In modo particolare è difficile reperire i "controlli" questo soprattutto per motivi etici, vi è impossibilità ad utilizzare il doppio cieco per cui non si potrà mai avere l'evidenza scientifica massima. Per la realizzazione, ad esempio per uno studio multicentrico, uno dei problemi è il fatto che non c'è uniformità nei trattamenti, ci sono strumentazioni diverse, personale con formazione diversa. Un altro problema è riuscire ad instaurare i contatti con i partecipanti al progetto soprattutto se di altri centri. All'interno dello stesso centro i problemi sono sicuramente la disponibilità di tempo, già utilizzato completamente in assistenza, e un supporto di tipo economico. In ambito riabilitativo non vengono investiti fondi. Un altro problema è la scarsa motivazione del personale sanitario che spesso è la conseguenza della mancanza di tempo e della disponibilità di fondi. E infine la disponibilità dei pazienti a partecipare a progetti di ricerca in quanto spesso sono già oberati dalle terapie quotidiane. (**Tartali**)

3) *Puoi indicare le possibili azioni, provvedimenti per superare gli ostacoli individuati?*

R: Organizzare piccoli incontri monotematici dando poco spazio a relazioni "ex cattedra" e molto spazio alla discussione di progettualità. (**Castaldo**)

R: L'esperienza di questi ultimi dieci anni mi porta ad escludere la possibilità che si possa contare a breve su un incremento del numero delle assistenti sociali attualmente presenti nei vari centri per la cura della fibrosi cistica, quindi ritengo che – almeno per il mio ambito professionale - un'ipotesi perseguibile per sopperire alla carenza di personale dedicato potrebbe essere superata attraverso la collaborazione con le scuole di servizio sociale per il coinvolgimento dei tirocinanti del terzo anno; questa soluzione potrebbe forse rispondere anche alla carenza del fattore tempo. Per ciò che riguarda i fondi, forse una soluzione potrebbe essere l'individuazione di sponsor interessati alla diffusione dei dati della ricerca: ma in ambito sanitario chi ha interesse nella ricerca sociale? (**Fogazza**)

R: Bisognerebbe agire insieme per ottenere maggiore visibilità e tutela a livello della propria struttura anche avendo l'appoggio della società scientifica (SIFC) che attraverso la sua autorevolezza può promuovere azioni che facilitino l'attuazione di progetti. (**Manno**)

R: Rendere disponibili al personale infermieristico accessi a banche dati, siti scientifici e librerie, e-mail; individuare nel proprio gruppo professionale persone motivate alla ricerca e all'aggiornamento, attivare strategie di condivisione del progetto e dei risultati che non escludono chi è di supporto ai ricercatori. Le difficoltà comunicative possono essere superate attraverso i corsi di formazione su tematiche specifiche e ciò vale anche per il coinvolgimento culturale.

Abituarsi alla socializzazione delle criticità rilevate fra operatori delle varie città e per esempio creare una rete relazionale informativa, con persone che lavorano nei servizi di strutture universitarie/biblioteche, per riuscire ad esporre i propri bisogni di informazioni e di supporto. (**Milella**)

R: Direi che sarebbe importante strutturare un progetto di ricerca tenendo conto delle risorse; per esempio "a moduli" o in maniera tale da consentire a tutti di partecipare, compatibilmente con la propria realtà interna. (**Nobili**)

R: Sensibilizzare i Colleghi dietisti ad essere partecipi alle iniziative, ai progetti di ricerca. Uno stimolo in tal senso potrebbe essere più incisivo se fatto dai Direttori dei Centri e dalla Società stessa. Inoltre sarebbe importante che anche il personale medico pongesse attenzione a tutte le problematiche nutrizionali, non solo al rilievo del peso e dell'altezza. (**Russo**)

R: Formare le persone che ideano e stendono questi progetti di ricerca. In particolare nei momenti di incontro (convegni, congressi) organizzare corsi di formazione anche con il supporto delle altre figure professionali. Supporto economico anche per motivare le persone e soprattutto gratificazione del lavoro fatto da parte dei responsabili dei Centri e del Direttivo della Società Scientifica. Sensibilizzare i Direttori dei centri ed il Direttivo della Società scientifica sull'importanza della ricerca in ambito riabilitativo. Questo è uno dei compiti del fisioterapista che deve dimostrare a queste figure la propria professionalità e soprattutto la voglia di operare con qualità e di migliorare l'assistenza. (**Tartali**).

4) *Quale pensi sia la proporzione tra il tempo da dedicare alla ricerca ed all'assistenza nella tua professione? Indicane le ragioni.*

R: Non credo che i due aspetti (quello della ricerca e quello dell'assistenza) vadano separati tra loro, per cui non ritengo sia corretto dedicare proporzioni diversificate di tempo alle due cose. (**Castaldo**)

R: La ricerca sociale agevola la conoscenza dei bisogni sociali collettivi ed è quindi strumento primario della teorizzazione della prassi: è difficile quantificare il tempo occorrente, ma ritengo che non meno del 20% dell'attività di servizio sociale dovrebbe esservi dedicato. (**Fogazza**)

R: Nella mia professione è previsto un 60% di tempo all'assistenza e 40% alla ricerca. Ritengo però che nell'ambito della FC la ricerca sia fondamentale e per questo vada salvaguardata; molto spesso infatti i tempi dell'assistenza "soffocano" i tempi della ricerca. (**Manno**)

R: Un decimo del tempo complessivo mensile lavorativo, ovvero due-tre ore a settimana, perché mi sembra un tempo ragionevolmente proporzionato al bisogno formativo e a quello assistenziale da erogare ai pazienti. (**Milella**)

R: Bisogna pensare sempre come se tutto dovesse essere un progetto di ricerca. L'assistenza è figlia della qualità del pensiero che hai. Buona assistenza e buona ricerca vanno insieme. (**Nobili**)

R: 50% all'assistenza e 50% alla ricerca. La ricerca deve avere importanza tanto quanto l'assistenza. Una buona ricerca porta inevitabilmente anche ad un miglioramento dell'assistenza. (**Russo**)

R: La situazione ideale sarebbe poter dedicare il 50% del proprio tempo all'assistenza e il 50% alla ricerca. Di fronte a condizioni in cui il personale è limitato, l'assistenza deve avere la prevalenza necessariamente. Ricerca ed assistenza sono due cose strettamente legate, se riesci a fare ricerca sicuramente porti dei miglioramenti



nell'assistenza. Una migliore assistenza dà più motivazione ai pazienti e al personale sanitario ed aumenta anche la disponibilità a partecipare a progetti di ricerca, che è uno degli ostacoli principali alla loro realizzazione. **(Tartali)**

5) Come pensi di favorire nel tuo Gruppo Professionale la proposta, la progettazione e la conduzione di progetti di ricerca?

R: Non è facile; forse favorendo incontri monotematici tra ricercatori dedicati prevalentemente alla discussione di progetti scientifici. **(Castaldo)**

R: In realtà non credo di aver bisogno di avviare percorsi particolari in tal senso: la buona volontà, la preparazione, l'interesse scientifico sono qualità che caratterizzano i singoli membri del mio gruppo professionale che è già una fucina di idee. Tuttavia - nonostante le linee guida europee del marzo 2004 sottolineino ampiamente la necessità di annoverare la figura dell'assistente sociale tra i principali membri del team multidisciplinare di cui ogni centro Fc dovrebbe dotarsi - tale necessità non sembra essere particolarmente sentita ed a tutt'oggi solo 5 dei numerosi centri/servizi di supporto per la Fibrosi cistica hanno inserito tale figura nel proprio team "multidisciplinare" ed in un tale contesto non credo proprio si possano agevolmente condurre progetti di ricerca a livello nazionale. **(Fogazza)**

R: La speranza è quella di agevolare (rimborso spese, sostituzione al lavoro) la partecipazione agli incontri "tradizionali/istituzionali" della SIFC con argomenti a tema. Organizzare corsi di aggiornamento con inviti a figure di riferimento nell'ambito della microbiologia e diagnostica. **(Manno)**

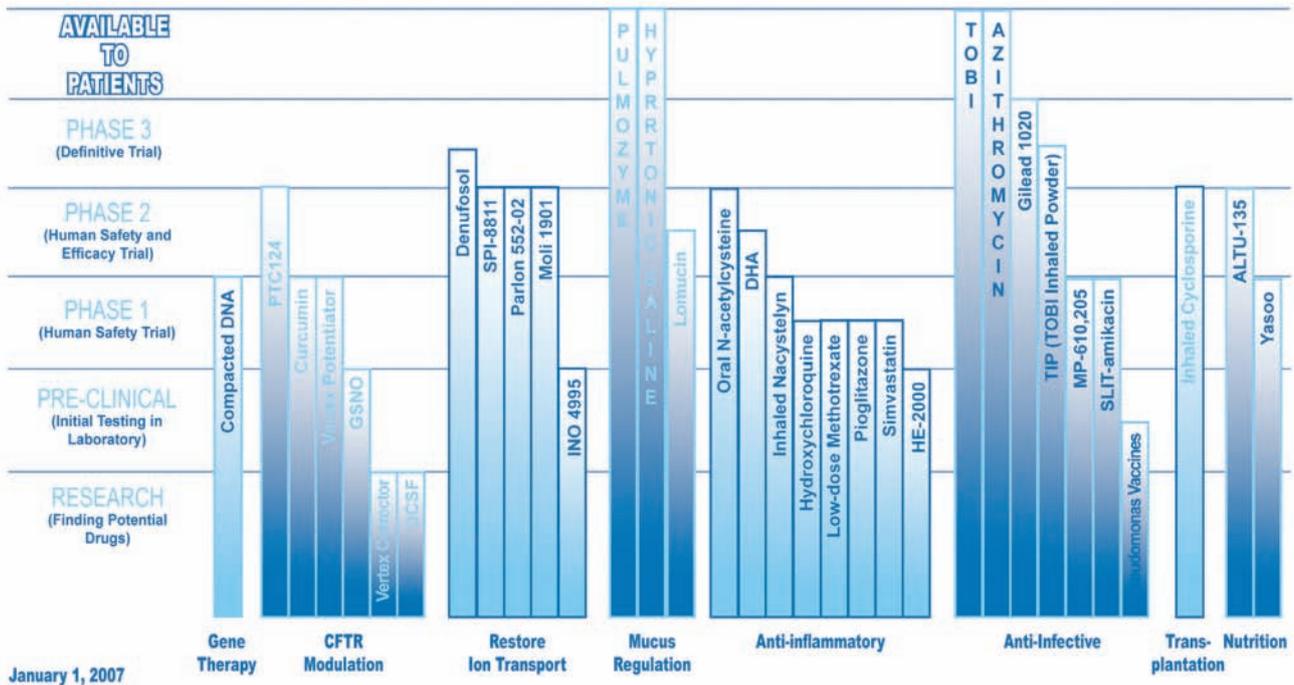
R: Alla luce della risposta alla terza domanda vò meglio precisato che come coordinatore sono personalmente impegnata nell'offrire sostegno, incentivazione, facilities all'aggiornamento continuo, nonché ascolto alle proposte di nuovi temi. **(Milella)**

R: Mettendo a disposizione del gruppo le mie competenze accumulate con gli anni; in ragione di ciò penso di potermi proporre per la strutturazione di un progetto, per l'analisi dei dati, ecc. **(Nobili)**

R: Proponendo ai Colleghi corsi di aggiornamento per migliorare e rendere più completa la raccolta dei parametri dello stato nutrizionale. Elaborare delle schede di lavoro per uniformare la raccolta dei dati, creare uno score nutrizionale che può essere applicato a tutti i pazienti dei Centri. In tal modo i dati sarebbero più uniformi, paragonabili ed utilizzabili per progetti di ricerca. **(Russo)**

R: In qualità di coordinatore pensavo di proporre al Direttivo della Società di organizzare all'interno dei congressi e dei meeting delle sessioni dove eseguire dei workshop, corsi dove formare il personale, momenti di discussione dei protocolli, progettazione di studi di ricerca e discussione con il Direttivo del lavoro fatto e degli obiettivi futuri. Inoltre all'interno di questi momenti comuni far presentare allo sperimentatore il progetto di ricerca in corso o concluso (sia nazionale che internazionale) che è sicuramente uno stimolo per tutto il personale. Per favorire e stimolare la comunicazione e cogliere gli interessi dei Colleghi nei progetti di ricerca, pensavo di proporre la creazione di uno spazio sul sito internet della Società specifico per il gruppo professionale in cui inserire protocolli dei vari Centri, segnalare letteratura scientifica di rilievo, organizzare un forum di discussione a tema. **(Tartali)**

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION THERAPEUTICS PIPELINE



PW Campbell - Cystic Fibrosis Foundation - 22° NACF Conference, 2008



“È possibile ed appropriato inserire in lista d’attesa per trapianto un paziente con fibrosi cistica colonizzato da *Burkholderia cepacia* complex?” Un quesito a due Centri Trapianto



Dibattito

I pazienti con fibrosi cistica (FC), notoriamente affetti da infezione cronica delle vie aeree, possono essere colonizzati da diversi agenti infettanti: i più frequenti sono lo *Staphylococcus aureus* e la *Pseudomonas aeruginosa*, ma tra essi il gruppo della *Burkholderia cepacia* complex (BCC) ha un particolare impatto nel successo dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare (1). I germi della specie BCC sono un gruppo costituito da batteri Gram negativi, geneticamente distinti, ma fenotipicamente molto simili, che sono stati negli anni sempre meglio definiti da un punto di vista genetico, fino a riconoscerne, per la prima volta grazie a Vandamme et al., in questo gruppo 9 genomovar: *B. cepacia* (genomovar I), *B. multivorans* (genomovar II), *B. cenocepacia* (genomovar III), *B. stabilis* (genomovar IV), *B. vietnamiensis* (genomovar V), *B. dolosa* (genomovar VI), *B. ambifaria* (genomovar VII), *B. anthina* (genomovar VIII) e *B. pyrrocinia* (genomovar IX). La maggior parte dei ceppi di BCC isolati nei pazienti con FC appartiene al genomovar II (*B. multivorans*), genomovar III (*B. cenocepacia*) e genomovar VI (*B. dolosa*) (2, 3). L'incidenza delle infezioni da BCC è stata molto ridotta grazie alle misure di precauzione, adottate negli ambienti ospedalieri; nonostante sia stato ridotto il contagio interpersona, l'infezione non è stata eliminata ed inoltre è stata osservata in questi ultimi anni l'insorgenza di nuove infezioni da parte di ceppi del complex che non erano stati mai isolati prima dai pazienti (4). Il nuovo approccio di differenziazione e tipizzazione molecolare ideato da Baldwin et al. ha permesso di evidenziare alcuni gruppi (clusters) batterici che si posizionano all'interno del complex, ma in rami diversi rispetto a quelli delle specie finora conosciute: *B. latens* (Cluster 1), *B. diffusa* (Cluster 2), *B. arboris* (Cluster 3), *B. seminalis* (Cluster 4), *B. metallica* (Cluster 5) (5).

In particolare la *B. cenocepacia* (genomovar III) è un germe particolarmente aggressivo, resistente alle terapie antibiotiche, che da molti autori viene considerato una controindicazione al trapianto polmonare (6). La maggior parte degli autori conclude che è solo la *B. cenocepacia* ad essere associata a una minore sopravvivenza a lungo termine. Questi risultati sono confermati da altri ricercatori ed è opinione corrente che non qualsiasi *B. cepacia*, ma la sola *B. cenocepacia* (genomovar III) sia attualmente da considerarsi una controindicazione al trapianto polmonare.

Il gruppo dell'Università di Durham (Alexander et al.) riporta la sua esperienza dal 1992 al 2002 su 75 pazienti FC trapiantati: di questi 59 non erano colonizzati da BCC e 16 erano colonizzati (7 da *B. cenocepacia*) (7). La sopravvivenza ad 1 mese ed a 1, 3 e 5 anni era rispettivamente 97%, 92%, 76% e 63% nei pazienti non infettati da BCC e del 89%, 89%, 67% e 56% per i pazienti infettati da *B. non cenocepacia* e del 71%, 29%, 29% e 29% per i pazienti con *B. cenocepacia*. Il gruppo di Durham conclude quindi raccomandando un attento screening pretrapianto per la *B. cenocepacia* e l'esclusione di questi malati dalla lista.

Il gruppo dell'Università del Michigan (Murray et al.) addirittura dimostra che tra i riceventi infettati da *B. cenocepacia*, solo quelli colonizzati da ceppi non epidemici hanno avuto un significativo aumento della mortalità post-trapianto. Come conseguenza questi autori suggeriscono un punteggio di allocazione in lista di attesa più basso per i candidati colonizzati da *B.*

cenocepacia non epidemica o *B. gladioli* (8).

Il centro trapianti di Toronto (Chaparro et al.) presenta la casistica più ampia di trapianti in malati con FC, colonizzati da BCC, articolata in modo interessante in due fasi (9, 10). Nell'esperienza iniziale (1988-1995) di 53 pazienti trapiantati, 28 presentavano colonizzazione da *B. cenocepacia*: la profilassi antibiotica pre-trapianto comprendeva l'associazione convenzionale di cefalosporina ed aminoglicoside. La mortalità è stata del 16% nei pazienti non colonizzati e del 54% in quelli colonizzati: la maggior parte dei decessi (60%) si è verificata nei primi tre mesi dal trapianto (9, 10). Visti gli scarsi risultati ottenuti, dal 1996 è stato introdotto un nuovo protocollo antibiotico ed immunosoppressivo: la profilassi antibiotica è stata più aggressiva (cefazidime 2 g ev ogni 8 ore, cloramfenicolo 500 mg ev ogni 6 ore, tobramicina 5 mg/kg/die e trimetoprim-sulfametossazolo 320 mg/1.600 mg ev ogni 12 ore) ed il regime immunosoppressivo è stato ridotto, abbandonando l'induzione con siero anti-linfocitario e mantenendo nei primi 6 mesi i livelli di ciclosporina più bassi di circa 50 ng/ml. Ciò ha portato a un netto incremento della sopravvivenza e tutti i pazienti inseriti in questo protocollo sono sopravvissuti ad un anno con una sopravvivenza media di 17 mesi. Questo dato è confortante anche se il follow-up presentato nel lavoro è ancora breve. Il gruppo di Toronto conclude che in realtà non ci sono dati precisi per predire la riuscita di un trapianto in pazienti colonizzati da microrganismi panresistenti, tra cui la *B. cenocepacia* e che alcuni di questi possono avere una buona riuscita e un'ottima qualità di vita.

In questo senso l'esperienza del Centro Trapianti di Roma, Il Clinica Chirurgica (Prof. Coloni), collaborante, unico esempio in Italia, con il Centro di Riferimento della Regione Lazio per la Fibrosi Cistica (Prof. Quattrucci), nel follow-up pre- e post-trapianto dei malati con FC, contrasta ed in qualche modo supera le convenzioni correnti (11). Infatti su 83 trapianti polmonari eseguiti a pazienti con FC, sono stati trapiantati 7 pazienti colonizzati da *B. cenocepacia* con risultati decisamente positivi. La mortalità precoce (entro il primo mese post-trapianto) è infatti dell'8% nel gruppo dei pazienti non colonizzati da *B. cenocepacia* e del 14% nel gruppo colonizzato da questo patogeno. Dei 7 pazienti, 4 sono vivi ed in ottime condizioni a 122, 111, 85 e 76 mesi dal trapianto; il paziente giunto a 111 mesi dal trapianto convive con una sindrome da bronchiolite obliterativa (BOS), sviluppata 10 mesi dopo l'intervento; nessuno di loro ha presentato infezioni incontrollabili nell'immediato post-trapianto e, pur rimanendo colonizzati da *B. cenocepacia*, non è stata osservata neppure una maggiore incidenza di complicanze infettive nel corso degli anni. Dei 3 pazienti deceduti, una, arrivata da altro Centro in condizioni gravissime ed intubata, è deceduta per sepsi da *B. cenocepacia* a 24 ore dal trapianto; un'altra paziente non ha presentato particolari problemi nell'immediato post-trapianto ma ha sviluppato BOS a 19 mesi, trattata con siero antilinfocitario ma deceduta a 20 mesi dal trapianto per sepsi da Aspergillo; la terza paziente, operata peraltro in età pediatrica, è deceduta 4 mesi dopo il trapianto, senza mai uscire dalla terapia intensiva, per "multi-organ-failure".

Tra i vari tipi di BCC, la *B. cenocepacia* era considerata fino a poco tempo fa una controindicazione assoluta al trapianto polmonare in FC. La nostra esperienza mostra invece che il trapianto può essere eseguito con successo anche in questa categoria di malati. Infatti solo uno dei nostri sette pazienti (14%) è deceduto come conseguenza diretta della colonizzazione da *B. cenocepacia*. Questo ci permette di suggerire che una accurata selezione dei riceventi, una attenta e modulata terapia antibiotica nell'immediato post-trapianto, una stretta sorveglianza nel

follow-up successivo, possono offrire ottimi risultati anche in questa categoria particolarmente a rischio di pazienti con FC.

M. Rolla, S. Quattrucci (serena.quattrucci@uniroma1.it)
 Centro di Riferimento della Regione Lazio per la Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica
 Centro Trapianti Polmonari, Clinica di Chirurgia Toracica II
 Policlinico Umberto I°, Università la Sapienza, Roma

Bibliografia

- 1) Burns J, Saiman L. *Burkholderia cepacia* infections in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18:155-156
- 2) Coenye T, Vandamme P, Govan JR, LiPuma JJ. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3427-3436
- 3) Vandamme P, Henry D, Coenye T, Nzula S, Vancanneyt M, LiPuma JJ, Speert DP, Govan JR, Mahenthiralingam E. *Burkholderia anthina* sp. and *Burkholderia pyrrocinia*, two additional *Burkholderia cepacia* complex bacteria, may confound results of new molecular diagnostic tools. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 33:143-149
- 4) Sun L, Jiang R, Steinbach S, Holmes A, Campanelli C, Forstner J, Sajjan U, Tan Y, Riley M, Goldstein R. The emergence of highly transmissible lineage of *cbl+* *Pseudomonas* (*Burkholderia*) *cepacia* causing CF centre epidemics in North America and Britain. *Nat Med* 1995; 1:661-666
- 5) Vandamme P, Holmes B, Vancanneyt M, Coenye T, Hoste B, Coopman R, Revets H, Lauwers S, Gillis M, Kersters K, Govan JR. Occurrence of multiple genomovars of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients and proposal of *Burkholderia multivorans* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47:1188-1200
- 6) Snell GI, De Hoyos A, Krajden M, Winton T, Maurer JR. *Pseudomonas cepacia* in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 1993; 103:466-471
- 7) Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, LiPuma JJ. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant* 2008; 8:1025-1030
- 8) Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 36:363-371
- 9) Hadjiiladis D, Steele MP, Chaparro C, Singer LG, Waddell TK, Hutcheon MA, Davis RD, Tullis DE, Palmer SM, Keshavjee S. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:834-838
- 10) Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, Krajden M, Chan C, Winton T, Keshavjee S, Scavuzzo M, Tullis E, Hutcheon M, Kesten S. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:43-48
- 11) Aratari MT, Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, Anile M, Diso D, Francioni F, Quattrucci S, Rolla M, Pugliese F, Liparulo V, Di Stasio M, Ricella C, Tsagaropoulos S, Ferretti G, Coloni GF. Lung transplantation for cystic fibrosis: ten years of experience. *Transplant Proc* 2008; 4:2001-2002



Dibattito

La fibrosi cistica (FC) è una malattia autosomica recessiva, multisistemica con un interessamento prevalentemente pancreatico e polmonare. I trattamenti efficaci ed aggressivi per le manifestazioni cliniche polmonari e pancreatiche hanno negli ultimi anni aumentato la sopravvivenza fino ad arrivare, negli Stati Uniti, ad una età mediana di 38 anni.

A livello polmonare, responsabili del lento e progressivo peggioramento sono prevalentemente germi gram negativi tra cui ricordiamo lo *Pseudomonas aeruginosa* che ha la prevalenza più elevata, lo *Stenotrophomonas maltophilia*, l'*Achromobacter xylosoxidans*, e la *Burkholderia cepacia* complex (Bcc). Gli ultimi tre batteri fino a qualche anno fa venivano considerati come emergenti in FC ma oggi sono presenti quasi in tutti i Centri soprattutto per l'affinamento delle tecniche diagnostiche utili per l'isolamento.

In pazienti in fase terminale il trapianto polmonare rappresenta ormai una chance efficace per prolungare la sopravvivenza ed assicurare ai pazienti una accettabile qualità di vita. I tassi di sopravvivenza dopo 1, 3 e 5 anni dal trapianto sono rispettivamente

del 76%, 60% e 49%. Uno dei criteri che ancora oggi fa discutere è se inserire tra i pazienti da trapiantare coloro i quali presentano una infezione cronica da Bcc.

La Bcc è un germe gram negativo, appartenente ai batteri non fermentanti, responsabile di infezioni nell'uomo ma prevalentemente in pazienti immunocompromessi ed in FC. Per isolarlo è necessario utilizzare terreni di coltura adatti che ormai nel tempo si utilizzano in tutti i Centri FC. Nel Report della CF Foundation del 2004 il 2,9% dei pazienti con FC è infettato da Bcc con un trend differente da Centro a Centro. La Bcc apparteneva in passato al genere *Pseudomonas* ma, ormai, data la elevata complessità, viene inquadrato in un genere nuovo a parte, chiamato *Burkholderia*. In realtà oggi si parla di *B. cepacia* complex, un gruppo che comprende almeno 10 sottospecie (genomovars) di cui ancora non si hanno chiare tutte le modalità di trasmissibilità e patogenicità. Quello che senz'altro è ormai assodato è che la maggior parte delle epidemie sono sostenute dal genomovar II (*B. multivorans*) e III (*B. cenocepacia*) e che questi determinano i quadri clinici più severi. La trasmissione

di *B. cepacia* complex avviene per contatto diretto, contatto indiretto (strumentazione contaminata) o attraverso le goccioline di Flügge, perciò la prevenzione è fondamentale per ridurre l'incidenza di tali infezioni. La Bcc inoltre ha una intrinseca farmacoresistenza per cui è anche difficile il trattamento antibiotico: ciò sembra dovuto allo sviluppo di un biofilm che protegge la Bcc dall'azione battericida degli antibiotici. Un importante passo per stabilire l'infezione e quindi una successiva cronicizzazione è l'adesione del patogeno alla superficie dell'epitelio dell'apparato respiratorio, che si verifica attraverso dei pili peritrichi. Altri fattori di virulenza sono: la produzione di tossine emolitiche, di proteasi, di siderofori, la stimolazione dell'interleuchina 8 e l'attività proinfiammatoria.

I quadri clinici che la Bcc, può determinare sono tre: il 40% dei soggetti che presenta la Bcc non presenta modifiche del quadro clinico precedente; il 20% presenta un rapido peggioramento della situazione clinica caratterizzato da febbre elevata, batteriemia, polmonite necrotizzante e spesso exitus ("sindrome da *B. cepacia*") ed il restante 40% presenta un lento ma progressivo peggioramento delle condizioni cliniche. Il tasso di mortalità può raggiungere comunque anche il 50% a seconda del genotipo presente. Questi tassi si riferiscono naturalmente a pazienti non trapiantati.

Mentre i risultati del trapianto polmonare per fibrosi cistica in generale si collocano fra i migliori in termini assoluti rispetto ai pazienti trapiantati per altre indicazioni (sino a 85% di sopravvivenza ad un anno e 68% a 5 anni), nel subset di pazienti con *Burkholderia Cepacia* complex i risultati sono più contraddittori e sono oggetto di dibattito all'interno della comunità scientifica internazionale.

Numerosi studi clinici retrospettivi hanno cercato di chiarire il ruolo di questa categoria di agenti patogeni sull'outcome dei trapianti polmonari. Stratificando i pazienti in base al tipo di colonizzazione infettiva pre-trapianto, l'analisi si è soffermata su tre gruppi: 1) pazienti con germi multiresistenti non appartenenti al Bcc; 2) pazienti con germi del gruppo Bcc di genotipo diverso da *Cenocepacia*; 3) pazienti con germi del gruppo Bcc del genotipo *Cenocepacia*. Si delinea una netta differenza di sopravvivenza tra i pazienti dei gruppi 1 e 2 ed i pazienti del gruppo 3, sia in termini di sopravvivenza a breve che a lungo termine. I dati del gruppo americano di Durham (North Carolina) evidenziano un rischio di decesso ad un anno fino a sei volte più elevato nei pazienti assimilabili al gruppo "3" rispetto ai pazienti di tipologia assimilabile al gruppo "2". Questo dato corrisponde ad una percentuale di sopravvivenza (sec. Kaplan-Meier) ad un anno di <30% se comparato con il 92% e 89% dei gruppi "1" e "2". I pazienti colonizzati con Bcc non *Cenocepacia* (gruppo 2) evidenziano invece risultati simili a quelli dei pazienti con pattern batterico non Bcc (gruppo 1).

Analoghi risultati riporta un recente studio che contiene l'esperienza di due ospedali di Parigi. Si riporta in questo caso una probabilità di sopravvivenza ad un anno di <30% nel gruppo di pazienti con Bcc *Cenocepacia* comparato con i pazienti colonizzati con Bcc non-*Cenocepacia* (sopravvivenza ad un anno di circa il 75%). Come evidente dai risultati appena citati, i pazienti con Bcc di tipo *Cenocepacia* (ex *Genomovar* III) evidenziano un rischio di decesso dopo il trapianto significativamente e gravemente superiore rispetto a tutti gli altri pazienti trapiantati per fibrosi cistica.

L'atteggiamento dei centri trapianto di fronte a queste recenti evidenze non è stato tuttavia omogeneo. La maggior parte dei centri statunitensi ha bloccato l'immissione in lista per trapianto polmonare dei pazienti con fibrosi cistica e colonizzazione da Bcc di tipo *Cenocepacia*. Altri centri, in particolare europei, si sono dimostrati più aperti a considerare per l'immissione in lista trapianto, caso per caso, anche pazienti con Bcc di tipo *Cenocepacia*. In aggiunta a questo, la disponibilità di donatori per trapianto diventa forzatamente un criterio di ulteriore decisione in considerazione della diffusa scarsità di donatori e dell'alto tasso di mortalità dei pazienti in lista per trapianto polmonare.

L'esperienza di Ismett, riferibile ad un momento storico in cui non erano ancora disponibili i dati di cui sopra, è stata fino al momento attuale di non rifiutare l'avvio alla candidatura a trapianto per pazienti colonizzati da Bcc *Cenocepacia*. Dal 2005 ad oggi, 4 pazienti con Bcc *Cenocepacia* sono stati sottoposti a trapianto polmonare ad Ismett. 3/4 sono vivi ed in buone condizioni ad un follow up medio di 2.8 anni. Un paziente è deceduto per sepsi a 2 mesi dal trapianto. Si tratta, nel complesso, di un'esperienza difficilmente valutabile in considerazione dell'esigua dimensione del campione.

L'adozione di un criterio unico di scelta per decidere se e quali pazienti con fibrosi cistica dovrebbero essere esclusi dall'immissione in lista per trapianto risulta pertanto estremamente delicata per i medici ed i chirurghi dei centri trapianto e dei centri di cura della fibrosi cistica. Tutti i pazienti con FC dovrebbero essere indagati e sottoposti a screening per *Burkholderia Cepacia* Complex con tipizzazione del genotipo. Non vi sono dubbi che i pazienti con colonizzazione da *B. Cepacia* complex non-*Cenocepacia* debbano essere regolarmente avviati al trapianto con una aspettativa di successo assimilabile ai pazienti che non sono colonizzati da Bcc. I pazienti con Bcc *Cenocepacia* dovrebbero essere in primo luogo informati attentamente dell'evidenza disponibile sui risultati gravemente peggiori rispetto agli altri pazienti con FC. In secondo luogo, dovrebbero essere scrupolosamente ricercate tutte le eventuali comorbidità che, in aggiunta alla colonizzazione da Bcc *Cenocepacia*, potrebbero ulteriormente condizionare l'outcome del trapianto. Nel nostro centro trapianti, i pazienti in condizioni cliniche ideali per trapianto con Bcc *Cenocepacia* sono fortemente scoraggiati dall'essere avviati alla messa in lista per trapianto polmonare.

La criticità del problema della messa in lista per trapianto dei pazienti con fibrosi cistica impone un continuo aggiornamento ed analisi dei dati disponibili con l'aumentare dell'esperienza disponibile a livello internazionale. Pertanto, il campo di discussione è in continua evoluzione. Le scelte cliniche devono essere effettuate collegialmente dalle equipe multidisciplinari che si occupano di trapianto polmonare, con l'obiettivo di mantenere al centro dell'attenzione il benessere e la salute dei pazienti.

Patrizio Vitulo (pvitulo@ismett.it),

Alessandro Bertani (abertani@ismett.it)

Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT)

Maria Lucia Furnari, Gabriella Traverso, Francesca Pardo

(frapardo@tin.it)

Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica Palermo

Riferimenti bibliografici

- 1) Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P, Stern M. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax* 2008; 63:732-737
- 2) Alexander BD, Petzoid EW, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, Lipuma JJ. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J of Transplant* 2008; 8: 1025-1030
- 3) Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2005 Annual Report, Bethesda, Maryland
- 4) Taccetti G, Costantini D, Furnari ML. Clinical follow-up of 122 Italian cystic fibrosis patients with *B. cepacia* colonisation. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 145-146
- 5) Doering G, Hoiby N, Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3:67-91
- 6) Buzzetti R, Braggion C, Festini F, Mastella G, Salvatore D, Taccetti G. Controllo e prevenzione delle infezioni respiratorie nel paziente affetto da fibrosi cistica. *Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica*. 2005, Verona



Il lavaggio (irrigazione) nasale

Definizione

Per lavaggio nasale si intende l'introduzione nelle cavità nasali di abbondanti quantità di soluzione fisiologica per avere un effetto detergente delle stesse con rimozione delle secrezioni nasali. La procedura che segue si riferisce alle persone affette da Fibrosi Cistica (FC) di qualunque età in un setting ambulatoriale, di ricovero o domiciliare.

Indicazioni

Il lavaggio nasale viene utilizzato per:

- rimuovere meccanicamente secrezioni, allergeni, polveri, croste dalle prime vie aeree (cavità nasali, seni paranasali)
- prevenire e trattare i sintomi respiratori delle infezioni virali più comuni
- ridurre il rischio di infezione delle vie aeree superiori (VAS) ed inferiori (VAI)
- mantenere le mucose e le strutture delle vie aeree superiori in condizioni anatomo-fisiologiche ottimali
- ridurre l'ostruzione nasale e l'edema delle mucose
- risolvere la secchezza nasale

Per la natura stessa della patologia, i lavaggi nasali sono sempre indicati in caso di FC, a tutte le età, anche in assenza di sintomi; in particolare vanno aumentati in caso di:

- aumento delle secrezioni nasali
- infiammazione acuta e cronica della mucosa nasale (rinite) e/o dei seni paranasali (sinusite, rinosinusite)
- poliposi nasale
- uso di ossigenoterapia a lungo termine
- uso di ventilazione non invasiva
- ambiente scarsamente umido

Controindicazioni

In letteratura non sono riportate esplicite controindicazioni. Comunque non effettuare il lavaggio

- in corso o subito dopo epistassi
- in caso di narici molto dolenti
- subito dopo traumi nasali o facciali

Dopo chirurgia della regione paranasale il lavaggio va effettuato, attendere i tempi ed i modi prescritti dal medico-chirurgo.

Descrizione

Sequenza per il neonato ed il lattante

Introdurre mediante una siringa -senza ago- un quantitativo di soluzione fisiologica tiepida (30-37°C) compreso tra 1 (nei primi due mesi) e 20 ml in ogni narice; la siringa può essere semplicemente scaldata nel palmo della mano per alcuni secondi.

Materiale necessario: soluzione fisiologica, siringa (da 2,5 fino a 20 ml), fazzoletti di carta o garza, (lenzuolino).

- Preparare il materiale necessario
- Creare un contesto che favorisca la tranquillità del bambino in modo da ridurre il disagio
- Quando l'operatore o il genitore eseguono l'attività senza la collaborazione di un'altra persona, avvolgere il bambino in un lenzuolino per limitarlo nei movimenti
- Posizionare il bambino di fianco, possibilmente con il capo leggermente più in basso rispetto alla spalla e leggermente ruotato verso il basso. La posizione è fondamentale per garantire il passaggio della soluzione da

una narice all'altra e quindi la rimozione del muco.

- Se il bambino è sul fianco sinistro, introdurre la siringa nella narice destra a 90° rispetto al volto del bambino e spingere la soluzione fisiologica con velocità moderata.
- Sollevare leggermente la testa del bambino per tranquillizzarlo e/o metterlo prono e/o prenderlo in braccio.
- Pulire il naso con dei fazzoletti oppure aspirare (*).
- Una volta che il bambino si è tranquillizzato ripetere l'operazione nell'altra narice posizionando il bambino sul fianco opposto.

Nota:

- (*) per il lattante, risultano di notevole utilità gli aspiratori nasali "a bocca" (reperibili facilmente in farmacia) che permettono di rimuovere con facilità il muco che non riesce a fuoriuscire dalla narice perché particolarmente denso o abbondante. Consigliare al genitore di aspirare entrambe le narici, la posizione del lattante può essere sempre quella sul fianco o quella supina (che permette di vedere meglio).

Sequenza dal bambino all'adulto

Materiale necessario: soluzione fisiologica (da 20 a 250ml), strumento prescelto per il lavaggio nasale (vedi oltre), lavandino o bacinella.

- Preparare il materiale necessario
- Scaldare la soluzione fisiologica a 37°
- Soffiare il naso, una narice per volta
- Posizionare la persona con il tronco inclinato in avanti ed il capo leggermente ruotato lateralmente in posizione più bassa rispetto alle spalle (facendola stare in piedi oppure, nel caso del bambino, tenendolo in braccio)
- Posizionarsi sopra/davanti ad un lavandino, appoggiando l'ugello del deflussore (o il neti lota) nella narice superiore ostruendola il più possibile in modo che la soluzione non fuoriesca. L'ugello va direzionato quasi perpendicolarmente al volto (tenere conto dell'orientamento delle cavità nasali)
- Inspirare ed espirare lentamente e tranquillamente con la bocca
- Lasciare defluire lentamente la soluzione fisiologica dall'altra narice (nella quantità prescritta)
- L'acqua scorre, attraverso la narice, nelle cavità nasali, interessando per caduta e riempimento i seni paranasali, fuoriuscendo dalla narice opposta
- Soffiare il naso con entrambe le narici e poi una narice per volta
- Ripetere l'operazione dall'altro lato
- Eseguire la disostruzione rinofaringea retrograda attiva, se possibile (tramite un'inspirazione forzata a bocca chiusa, facendo vibrare il palato molle e favorendo così la rimozione delle secrezioni localizzate in rino-faringe)

Complicanze / rischi

La soluzione fuoriesce naturalmente dalla bocca se la seconda narice è ostruita. Se piccole quantità di soluzione entrano in gola, non c'è alcun rischio. I "rimedi" possibili sono:

- controllare la posizione della testa: mantenere bene la testa ruotata lateralmente e inclinata in avanti
- aprire completamente la bocca e/o cambiare la posizione della testa

Se le quantità di fisiologica che entrano in gola sono maggiori, può darsi che il palato molle non sia abbastanza alzato oppure che

Strumenti per lavaggi nasali consigliati in base all'età		
ETÀ	PRIMA SCELTA	SECONDA SCELTA
Neonato	▪ siringa	▪ spray nasale
Lattante	▪ siringa	▪ spray nasale
Bambino età prescolare (2-6 anni)	▪ deflussore con ugello irrigatore	▪ siringa ▪ neti lota in plastica ▪ spray nasale (quando è l'unica modalità accettata)
Bambino - Adulto	▪ deflussore con ugello irrigatore	▪ neti lota ▪ spray nasale

mod. da Ferrari B. Il lavaggio nasale: aspetti pratici. Rivista italiana di Fisioterapia e Riabilitazione respiratoria 2007; 3: 18-22.

la fossa nasale dall'altro lato sia occlusa tanto da non farla fluire; in questo caso interrompere la pulizia e riprenderla dall'altra narice.

Nel lattante con infezione acuta (es. bronchiolite) l'instillazione con fisiologica potrebbe provocare discomfort ed aumento del distress respiratorio. Prepararsi ad aspirare le narici subito dopo il lavaggio ed eventualmente aumentare per un breve periodo il flusso di ossigeno.

Monitoraggio

Poiché in letteratura non sono riportate controindicazioni, abitualmente non è consigliato nessun tipo di monitoraggio durante la procedura. La presenza di dolore o discomfort potrebbe essere indagata e monitorata tramite una scala VAS; l'eventuale modifica della sensazione di dispnea tramite una scala di Borg modificata.

Limitatamente al bambino o all'adulto in insufficienza respiratoria, portatore per esempio di cannule nasali, per una massima precauzione, potrebbe essere monitorata la pulsiossimetria nei brevi momenti in cui si toglie l'ossigeno e si esegue la procedura; se necessario, la somministrazione di O₂ può essere continuata mantenendo O₂ a flusso libero vicino alla bocca.

Frequenza

Lavare il naso una o due volte al giorno; in caso di aumento delle secrezioni nasali può essere eseguito senza problemi anche più volte al giorno (3-4-5); in particolare, nel lattante, anche prima di tutti i pasti.

Di fondamentale importanza per il FT è comunicare che il naso deve essere disostruito:

- prima delle tecniche fisioterapiche di disostruzione bronchiale (PEPmask, drenaggio autogeno...)

- prima dell'aerosolterapia, soprattutto nei lattanti-bambini che utilizzano una maschera oronasale
- prima della somministrazione di spray nasali (corticosteroidi, antistaminici...)
- prima e dopo l'applicazione della ventilazione non invasiva (maschera nasale o oronasale, nasal pillows)

Setting

Il lavaggio nasale è una procedura che non richiede un setting particolare, tranne la presenza di un lavandino o di una bacinella. E' bene che la persona affetta da FC (o i genitori nel caso del bambino) siano formati adeguatamente dagli operatori per poterli poi eseguire, in tutta tranquillità, al proprio domicilio. L'aspetto educativo è fondamentale per promuovere una gestione corretta e continuativa nel tempo. Solitamente è il fisioterapista che è implicato nella scelta e nell'addestramento dei vari strumenti per il lavaggio nasale; il FT deve tener presente che non è sufficiente dare istruzioni, ma è necessario mostrare direttamente la loro esecuzione. E' importante comunicare che il mantenimento di una corretta igiene nasale dovrebbe diventare una "buona abitudine" come "lavarsi i denti"; per questo è bene che, fin da subito, il lavaggio nasale rientri nella quotidianità e sia eseguito in modo meno invasivo ed "aggressivo" possibile.

Scelta dello strumento

In assenza di studi comparativi che evidenzino la maggiore efficacia di un particolare metodo per eseguire i lavaggi nasali, la scelta dello strumento dovrebbe tenere conto di diversi fattori: età, quantità di soluzione fisiologica da utilizzare, grado di collaborazione, necessità di autonomia.

Il fisioterapista dovrebbe conoscere la più ampia gamma di prodotti in commercio per proporre il metodo più adeguato ad ogni persona con FC.

Controllo delle infezioni

Non è indispensabile, in base alla letteratura, la sterilità nella procedura, considerato che la cavità nasale è di norma ampiamente colonizzata da microrganismi.

Poiché tutti gli strumenti utilizzati per il lavaggio nasale sono facilmente contaminabili da germi che possono provocare una reinfezione dell'apparato respiratorio, è indispensabile che gli strumenti siano personali e che comunque venga mantenuta una corretta igiene e disinfezione dei dispositivi, ognuno secondo le modalità indicate dalle ditte e le procedure accreditate delle varie strutture/istituzioni.

Un caloroso ringraziamento ai colleghi Anna Brivio e Sergio Zuffo.

Beatrice Ferrari

Fisioterapista

Servizio Riabilitazione Funzionale - Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer - Firenze

Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica

Riferimenti bibliografici

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of sinusitis. Pediatrics 2001; 108:798-808.
2. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113:1451-1465
3. Brivio A, Lopopolo MA, Foà M. La fisioterapia respiratoria nelle immunodeficienze primitive. Quaderno Aip 2006; 08:9-10.
4. Brown CL, Graham SM. Nasal irrigations: good or bad? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 12:9-13
5. Ferrari B. Il lavaggio nasale: aspetti pratici. Rivista italiana di Fisioterapia e Riabilitazione respiratoria 2007; 3:18-22.
6. Garavello W, Di Bernardino F, Romagnoli M, Sambataro G, Gaini RM. Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for paediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Int Arch Allergy Immunol 2005; 137:310-314.
7. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Bernardino C, Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. Pediatr Allergy Immunol 2003; 14:140-143
8. Harvey R, Hannan S, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. Cochrane database Syst Rev 2007; 18 CD006394
9. Kim C-H, Song MH, Ahn YE, Lee J-G, Yoon J-H. Effect of hypo-, iso- and hypertonic saline irrigation on secretory mucins and morphology of cultured human nasal epithelial cells. Acta Otolaryngologica 2005; 125:1296-1300.

Sintesi delle caratteristiche dei vari strumenti per eseguire il lavaggio nasale.

<p>Neti Lota: (contenitore -“Lota”- per il lavaggio della cavità nasali -“Neti”) questa pratica ha origini nello yoga e nelle discipline ayurvediche; è la modalità da cui sono derivate tutte le altre. È un contenitore a forma di teiera con un beccuccio conico che presenta all'estremità un ingrossamento a forma di oliva che può essere facilmente appoggiato alla narice in modo che sia impedito il deflusso dell'aria e la dispersione dell'acqua. Si trovano in commercio, anche tramite Internet, in ceramica, plastica o acciaio; sono disponibili in diverse forme e capacità.</p>		 
<p>VANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • può contenere volumi grandi di soluzione • pratico: è necessario solo inserire acqua calda e una quantità predosata di sale • riutilizzabile • costo e caratteristiche variabili secondo il materiale • alcune ditte biomedicali lo producono in materiale adatto alla sterilizzazione a caldo (altri sono disinfettabili in lavastoviglie) 	<p>SVANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • richiede collaborazione • non utilizzabile col bambino piccolo • fragile (se in ceramica) • può essere più difficile da reperire 	
<p>Dispositivo per irrigazioni nasali, costituito da un deflussore con un ugello irrigatore: viene connesso a sacche o flaconi con diverse quantità di soluzione fisiologica (da 50 a 500ml).</p>		
<p>VANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • ideale per grandi volumi di fisiologica • facilmente riscaldabile a 37° • l'ugello ostruisce completamente la narice 	<p>SVANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • necessaria collaborazione del paziente (utilizzabile col bambino collaborante dai 2-3 anni di età) • può richiedere l'aiuto di un'altra persona • può richiedere spazio per stoccare i deflussori, le sacche o i flaconi • costo medio (solo in parte riutilizzabile) 	
<p>Siringa (disponibili da 1, 2.5, 5 ml fino a 60 ml) oppure schizzetto con cannula morbida (o peretta)</p>		 
<p>VANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • ideale per piccoli volumi di soluzione • utilizzabile anche senza collaborazione (lattante) • non ingombrante • possibilità di utilizzare soluzioni sterili • basso costo 	<p>SVANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • non ostruisce interamente la narice (può fuoriuscire dalla stessa narice diminuendo l'efficacia del lavaggio) • necessario riempirla più volte se si usano più di 60 ml per narice (meno pratico) • può causare traumi se la persona si muove bruscamente • può provocare fastidio o dolore se la fisiologica viene inserita troppo velocemente 	
<p>Spray nasali (alcuni contengono soluzione fisiologica, altri sono derivati dall'acqua di mare o direttamente da fonti termali)</p>		
<p>VANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • utilizzabile anche senza collaborazione (lattante) • preferiti da alcuni adulti per la praticità e la trasportabilità • rapida esecuzione 	<p>SVANTAGGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • non erogano grandi volumi di soluzione • i gas propellenti di alcuni spray spesso raffreddano la soluzione • il getto erogato può essere troppo intenso e dare fastidio • costo anche molto elevato 	

mod. da Ferrari B. Il lavaggio nasale: aspetti pratici. Rivista italiana di Fisioterapia e Riabilitazione respiratoria 2007; 3:18-22.

- 10 Marchisio P, Fusi M, Dusi E, Bianchini S. Il lavaggio nasale con soluzioni saline come terapia delle infezioni delle alte vie respiratorie: dai presupposti ai metodi. Rivista italiana di Fisioterapia e Riabilitazione respiratoria 2007; 3:9-15.
- 11 Passali D, Damiani V, Passali FM, Passali GC, Bellussi L. Atomized nasal douche vs nasal lavage in acute viral rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 131:788-790
- 12 Rabago D, Barrett B, Marchand L, Maberry R, Mundt M. Qualitative aspects of nasal irrigation use by patients with chronic sinus disease in a multimethod study. Ann Fam Med 2006; 4:295-301
- 13 Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1998; 101:602-605
- 14 Slapak I, Skoupa J, Strnad P, Hornik P, Cerna V, Kopecky K, Scheibalova A, Hanzlova A, Bartolova E, Andro F. Efficacy of Physiomer Isotonic saline seawater in the treatment and prevention of rhinitis in children. American Society of Pediatric otolaryngology San Diego, 2007 April 26-29 (poster I183)
- 15 Tano L, Tano K. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis. Acta Otolaryngol 2004; 124:1059-1062

a cura di R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

Caso 1



Paziente di 30 anni con insufficienza pancreatica, diabete in terapia insulinica dall'età di 17 anni, buono stato nutrizionale. L'andamento della spirometria mostra una ostruzione lieve stabile negli ultimi 5 anni (Figura 1), mentre il quadro anatomico polmonare

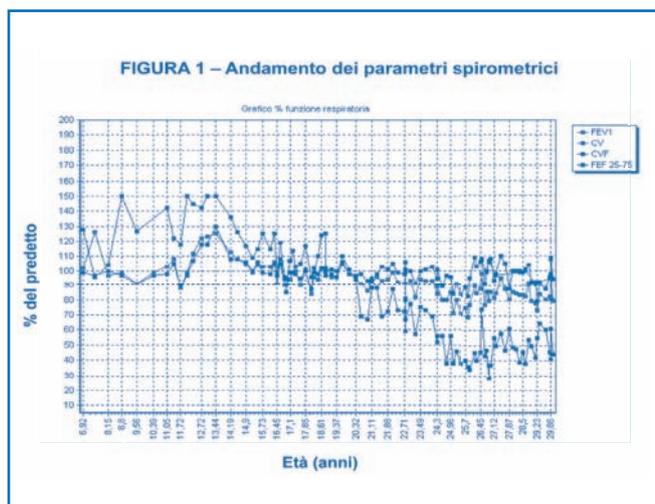


Figura 1

è caratterizzato da bronchiectasie ai lobi superiori (Figura 2). Le vie aeree sono colonizzate negli ultimi 5 anni da *Stafilococco aureo* meticillino-resistente, di tipo ospedaliero sulla base della sensibilità agli antibiotici.

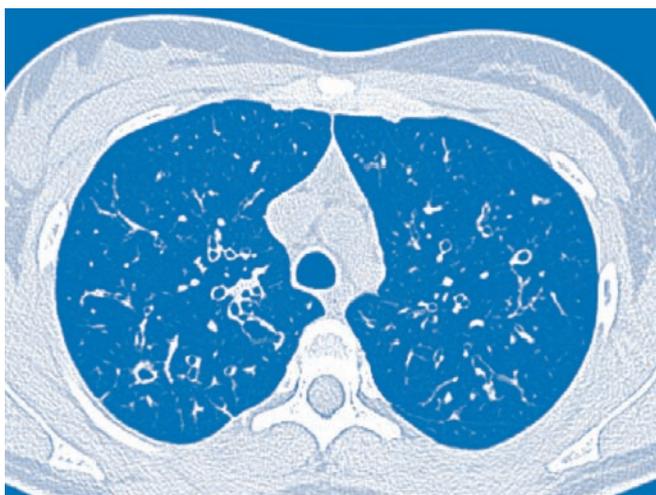


Figura 2

La storia si caratterizza per frequenti esacerbazioni respiratorie (1 al mese), che si manifestano con progressivo peggioramento della tosse, che ha carattere irritativo, a volte pertussoidi, molto disturbante il sonno e la vita di relazione. La risposta alla terapia antibiotica per os/ev è rapida e buona, ma l'intervallo libero da sintomi è breve, di 2 settimane circa. Non vi è stato miglioramento

della recidivanza di tosse dopo trattamenti prolungati con cortisonici (sia per os che aerosol), broncodilatatori (test alla metacolina negativo, non effetto del broncodilatatore sulla spirometria, non atopia), mucolitici (Dnase compreso) ed azitromicina, assunta per 4 anni e sospesa per forti epigastralgie. Una ph-metria è risultata non significativa.

Il doppio riscontro nell'espettorato di *mycobacterium chelonae* in due colture, eseguite un anno fa' a distanza di un mese, è stato valorizzato ed è stato perciò eseguito negli ultimi 8 mesi un trattamento con claritromicina (500 mg x 2/die)(antibiogramma: R a rifabutina, etambutolo, isoniazide, S a ciprofloxacina e claritromicina). Dopo 6 mesi di terapia 3 colture per micobatteri a distanza di una settimana sono risultate negative. Durante questi 8 mesi si sono ridotte le necessità antibiotiche (2 cicli per os). Si prevede, visto l'esito delle colture, di sospendere la terapia, previa esecuzione anche di una TAC torace, dopo 1 anno di terapia.

Quesito clinico: *E' stato adeguato avviare il trattamento per il M. chelone sulla base della recidivanza degli episodi di tosse, poco responsiva a diverse terapie?*

Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette:

1. Sì, però è indicato utilizzare una combinazione di almeno due farmaci, dimostrati attivi all'antibiogramma.
2. No. Una informazione importante è la conferma della presenza del *M. chelonae* ottenuta con colture del BAL e la precisazione della sua carica batterica. Solo se confermato ed in carica batterica significativa è opportuno avviare il trattamento.
3. Sì. Ma il dubbio ruolo patogeno di *M. Chelone* suggerisce una sospensione del trattamento non appena è stata dimostrata l'eradicazione con 3 colture successive negative, perciò dopo 6 mesi.
4. Sì. Infatti la presenza di micobatteri atipici rappresenta una controindicazione al trapianto polmonare ed è giustificato almeno un tentativo di eradicazione.
5. No. Il caso è infatti caratterizzato da assenza di declino della funzione polmonare o peggioramento del quadro anatomico. Inoltre la paziente ha assunto l'azitromicina per anni e perciò il trattamento con claritromicina è destinato a fallire. Occorre mirare la terapia allo SAMR: pur in assenza di prove di efficacia va effettuato un tentativo terapeutico di soppressione dell'infezione da SAMR con vancomicina per aerosol, valutando il suo effetto sulla recidivanza di episodi di tosse.
6. Sì, l'iter e la terapia proposti sono corretti.

Approfondimenti:

Oliver et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2001, May 1; 32(9):1298-1303

ChBeir et al. Adult cystic fibrosis presenting with recurrent non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet* 2006, Jun 10; 367(9526):1952

Caso 2



Femmina di 37 anni. Diagnosi successiva a quella al fratello per infertilità da azoospermia ostruttiva e pancreatiti ricorrenti. Genotipo: R553X/R352Q. Cloro sudorale 50 mEq/L. Sufficienza pancreatica. Normali lo stato nutrizionale, la spirometria (FEV1 102 e MEF25-75 73 % pred.); non germi patogeni nelle basse vie aeree e quadro radiologico polmonare normale.

Nell'ambito degli accertamenti di inquadramento viene eseguita una ecografia addominale, che riporta il seguente referto: "fegato di regolare ecostruttura; presenza di formazione "nodulare" ipoecogena di circa 24 x 11 mm, a margini relativamente definiti con vascularizzazione centrale allo studio con il color-doppler. La lesione è localizzata al passaggio IV-VII segmento e prende rapporto con la vena sovraepatica media senza dislocarla. Non altri rilievi". I parametri ematici di funzione epatica, le transaminasi e la gamma-GT, i markers tumorali epatici sono risultati normali.

La TAC dell'addome (Figura 1) e la risonanza magnetica dell'addome hanno dato risultati contrastanti per l'esame dinamico, che studia la vascularizzazione della lesione, ma hanno concordato per la diagnosi di adenoma sulla base della morfologia della lesione focale epatica ipodensa. In accordo con i radiologi e l'oncologo, è stato deciso di effettuare una ecografia epatica con mezzo di contrasto, che ha definito una lesione di 2 cm tenuemente ipoecogena a margini non netti; lo studio con m.d.c. ha dimostrato enhancement arterioso precoce con tendenza all'iperecogenicità in fase portale precoce e all'isocogenicità tardiva. Questi reperti fanno concludere per iperplasia nodulare focale. L'ipoecogenicità dell'immagine ha fatto escludere un angioma. Con gli specialisti consultati è stato deciso un follow up ecografico (ogni 6 mesi) per monitorare la situazione.

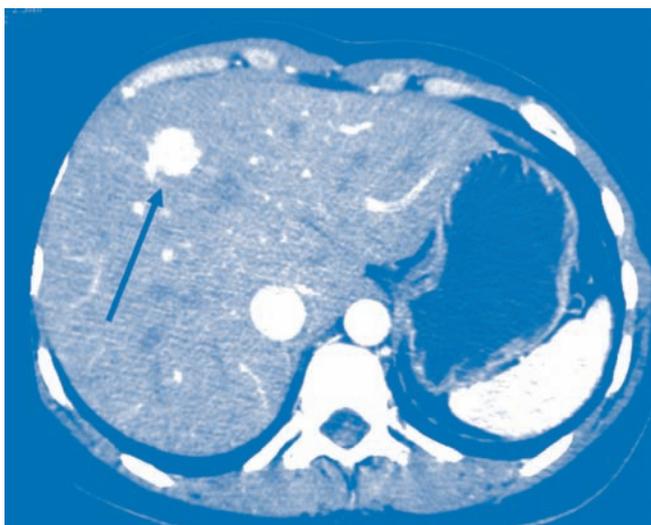


Figura 1: immagine TAC del fegato; la freccia evidenzia la lesione focale ipodensa, che in fase arteriosa mostra spiccato e disomogeneo enhancement (successiva progressiva perdita dello stesso nella fase portale tardiva).

QUESITO: *Concordate con l'iter diagnostico ed il follow up ed in particolare con la decisione di non eseguire una biopsia del nodulo?*

Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate, considerate corrette:

1. No, in un adulto senza altri segni ecografici ed ematici di epatopatia, correlabile alla fibrosi cistica, è necessario fare comunque una biopsia del nodulo epatico.
2. Sì, l'iter diagnostico ed il follow up proposti dai consulenti, sono condivisibili.
3. Sì, l'iter diagnostico e la proposta di follow up sono condivisibili ma è indicato avviare una terapia con acido ursodesossicolico. Infatti l'iperplasia nodulare (noduli rigenerativi) può essere un reperto associato o meno ad altri segni di epatopatia nella fibrosi cistica.
4. No. I tre sistemi di "imaging", che hanno impiegato anche il mezzo di contrasto, hanno portato a conclusioni contrastanti sulla vascularizzazione delle lesione ed a conclusioni diverse. Per tali ragioni è necessario eseguire l'indagine conclusiva e risolutiva, rappresentata dalla biopsia della lesione.
5. No. La patologia di fondo, l'età, l'assenza di altri elementi indicativi per una patologia tumorale consentono di inquadrare il primo referto ecografico come una iperplasia nodulare. Non serviva fare TAC e RM ma utilizzare questi esami solo alla luce di variazioni del quadro ecografico, che rappresenta l'indagine di primo livello da eseguire nel follow up.
6. No. Il genotipo ed il quadro clinico consentono di inquadrare il caso come patologia CFTR correlata. Questo inquadramento spinge a considerare la biopsia del nodulo come essenziale per l'inquadramento della lesione epatica.

Approfondimenti:

King et al. Radiographics 2000; 20:767-777

Akata et al. European Journal of Radiology 2007; 61:11-17

Colombo et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43 (suppl 1): S49-S55



Bioetica: una palestra di riflessione ed un supporto metodologico per i clinici

a cura di: P. Funghi

Una palestra di bioetica

L'idea di dedicare uno spazio alla riflessione bioetica all'interno di una rivista medica può avere molteplici significati; vorrei qui sottolineare due aspetti di questa iniziativa, quali punti di partenza per chiunque vorrà accogliere l'invito a partecipare attivamente all'esperienza fin dai prossimi numeri:

- i professionisti sanitari sono ormai consapevoli che la complessità etico-deontologico-giuridica della loro professione necessita di un *approccio interdisciplinare*;

- gli operatori della salute *non vogliono delegare* ad un "esperto" l'analisi bioetica dei loro vissuti, dei casi clinici, delle situazioni problematiche e a volte conflittuali della relazione terapeutica con i propri assistiti e le loro famiglie; vogliono invece confrontarsi, condividere, ricorrendo al supporto metodologico della bioetica, per mettersi al riparo da valutazioni troppo soggettive, da analisi e giudizi elaborati solo sulla base di un istintivo buon senso o di una sensibilità personale.

Sono questi i presupposti per darci un "appuntamento fisso" nella rivista, creando uno spazio di dialogo in cui potrà essere di volta in volta pubblicato un vostro caso clinico significativo, reale o virtuale, su cui organizzare un dibattito interdisciplinare alla ricerca di soluzioni operative, di criteri di orientamento validi anche per possibili casi futuri, e soprattutto alla ricerca di una "abitudine" alla valutazione etica trasferibile quotidianamente nella professione.

In questo primo appuntamento presentiamo la bioetica mediante una sorta di carta di identità.

Nascita e diffusione della bioetica

Il termine bioetica è un neologismo introdotto nel 1970 da un oncologo statunitense, Van Rensselaer Potter, riferendosi ad una "scienza della sopravvivenza" finalizzata a perseguire "una nuova sapienza" mediante il ricongiungimento della conoscenza biologica e dei valori umani.

Secondo alcuni studiosi, indipendentemente dal vocabolo, la riflessione bioetica risale al *Processo di Norimberga* (1946) quando, in seguito alla condanna dei crimini del regime nazista, si è imposto con forza il bisogno di tutelare i diritti umani.

Nel 1969 il filosofo Daniel Callahan co-fonda, con lo psichiatra William Gaylin, un nuovo centro di ricerca a Hastingson-Hudson, (New York): *The Hastings Center*, il primo *Istituto per la Società, l'Etica e le Scienze della vita*, il cui grande valore politico, pedagogico e scientifico resta ancora oggi immutato.

Alla fine degli anni '60 anche presso la *Georgetown University* di Washington si costituì un gruppo di ricerca, più specificatamente centrato sull'etica medica, che portò nel 1971 alla fondazione del *Kennedy Institute of Ethics*.

Nel 1978, uno studioso della Georgetown University, Warren Reich, curò l'*Encyclopedia of Bioethics*, aggiornata successivamente nel 1995. In Italia la bioetica ha iniziato lentamente a diffondersi dagli anni '80, spesso affiancandosi (ancora più spesso confondendosi) all'etica medica tradizionale e alla deontologia professionale, e purtroppo irrigidendosi nei poli contrapposti e scarsamente in dialogo della bioetica cattolica e della bioetica laica.

A livello istituzionale la bioetica è presente in varie forme, tra cui quella dei Comitati etici organizzati su tre livelli:

- *nazionale* (Comitato Nazionale di Bioetica) istituito nel 1990 come organo della Presidenza del Consiglio dei Ministri, con funzioni di consulenza per Governo, Parlamento e altre istituzioni; i pareri elaborati su varie tematiche sono consultabili sul web);
- *regionale*;
- *locale* (Comitati etici per la sperimentazione dei medicinali e per l'etica clinica).

Ancora oggi la bioetica, nonostante offra sempre più spesso notizie da prima pagina o da prima serata televisiva non si è pienamente inserita, diversamente dagli Stati Uniti, in ambito medico, universitario e scolastico.

Definizione, finalità e metodo della bioetica

La Bioetica si configura come nuova *etica scientifica*, come "lo studio sistematico delle dimensioni morali delle scienze della vita e della cura della salute, attraverso una varietà di metodologie etiche in un contesto interdisciplinare (W.T. Reich, ed., *ENCYCLOPEDIA OF BIOETHICS*, 1995).

Sinteticamente possiamo così schematizzare le sue finalità:

- analisi razionale dei problemi morali legati alla biomedicina e della loro connessione con il diritto e le scienze umane;
- elaborazione di linee etiche fondate sui valori della persona e sui diritti dell'uomo, rispettose di tutte le confessioni religiose, con fondazione razionale e metodologica scientificamente adeguata;
- finalità applicativa delle linee etiche: orientamento alla condotta personale, al diritto condendo e ai codici deontologici professionali attuali e futuri.

La metodologia della Bioetica ci riporta in un contesto di tipo interdisciplinare, in cui professionisti afferenti all'ambito scientifico, umanistico e giuridico compiono un comune viaggio che partendo da una iniziale fase epistemologica (esame del fatto bio-medico e delle sue implicazioni "globali" che consentano la conoscenza non solo del caso clinico, ma soprattutto del soggetto che fa esperienza di malattia) approda alla fase applicativa caratterizzata dall'individuazione delle soluzioni etiche e dalla loro giustificazione razionale.

E' a questo punto, nella fase applicativa, che necessariamente emerge in tutta la sua complessità un'altra caratteristica della bioetica: il pluralismo. Coloro che si interrogheranno alla ricerca di soluzioni non potranno che pervenire a risposte diverse, asseconda della metodologia etica applicata e dei principi etici di riferimento e faranno così esperienza di un rapporto tra "stranieri morali".

La bioetica clinica

E' qui che nasce uno spazio specifico per i clinici che ci consente di comprendere anche il senso di questa "palestra di bioetica" sulla rivista "Orizzonti FC": la *BIOETICA CLINICA*, quale bioetica applicata ai singoli casi, alle storie personali degli individui, malati e professionisti sanitari.

La bioetica clinica origina dalla teoria, ma necessariamente “si incarna” nel contesto esistenziale dei soggetti coinvolti, contesto che influenzerà fortemente sia i vissuti che le scelte.

Solo i bioeticisti teorici possono permettersi il lusso di impegnarsi in dispute concettuali, che difficilmente approderanno ad un punto di incontro, in quanto certi valori non ammettono compromessi; i professionisti della salute invece, dovranno necessariamente giungere, spesso in tempi brevi, a soluzioni operative.

In questo contesto sarà possibile individuare soluzioni che non avranno la forza della “soluzione definitiva”, valida sempre e comunque, in questo caso come in ogni altro caso, ma avranno la provvisorietà del “qui e dell’ora”, quali soluzioni individuate per uno specifico contesto, da parte di singoli professionisti (con un nome e un cognome).

Questo non vuol dire che nella bioetica clinica non sia possibile avere dei criteri di orientamento generale, ma solo che ogni caso è diverso dall’altro e tale specificità necessita sicuramente di un’attenta valutazione; a nessuno sarà risparmiata la fatica della ricerca di una soluzione non “teorica” ma “incarnata”.

Credo che la varietà delle soluzioni ipotizzabili per uno stesso caso clinico vada percepita come “ricchezza”, per quanto impegnativa essa possa essere. Ritengo utile tale sottolineatura poiché nella realtà sanitaria è raro che il processo decisionale riguardi solo

un unico individuo, perlopiù le decisioni vengono prese in équipe. Quindi, la ricerca della soluzione ai conflitti etici di un caso clinico sarà effettuata da più persone, che necessariamente dovranno confrontarsi con il problema/ricchezza della varietà.

Oltre alla varietà di metodologie etiche, la bioetica è caratterizzata dall’interdisciplinarietà; anch’essa è apportatrice di “ricchezza”, ma sicuramente anche di una serie di difficoltà che, nella concretezza del caso clinico, non tardano ad emergere. Il giurista, il professionista sanitario, il bioeticista, il paziente e i suoi familiari non usano lo stesso linguaggio e non raramente attribuiscono significati diversi agli stessi termini. Nell’interdisciplinarietà c’è un confronto di saperi che necessita di un linguaggio comune, di un reciproco ed attento ascolto; la volontà di camminare sulla medesima strada non può prescindere dalla consapevolezza che si posseggono bagagli culturali ed esperienziali diversi.

Tutto questo ci porta a concludere che la varietà insita nella bioetica clinica, pur configurandosi come ricchezza, ha in sé un grado di complessità tale da non essere conciliabile con l’improvvisazione e con un istintivo buon senso; occorre pertanto professionalità ed metodo.

Patrizia Funghi,

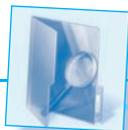
Bioeticista, Università degli Studi di Siena

Bibliografia

- R. Senatore, P. Funghi (a cura di), *Bioetica a scuola... a scuola di bioetica*, FrancoAngeli, Milano, 2002.
 P. Funghi, F. Giunta (a cura di), *Medicina, bioetica e diritto. I problemi e la loro dimensione normativa*, ETS, Pisa, 2005.
 Rodotà S., *La vita e le regole. Tra diritto e non diritto*, Milano, Feltrinelli, 2006.
 Santosuosso A. (a cura di), *Il consenso informato*, Raffaello Cortina Editore, Milano, 1996.
 Scarpelli U., *Bioetica laica*, Milano, Baldini & Castoldi, 1998.
 Sgreccia E., *Manuale di bioetica*, Milano, Vita e Pensiero, 2005.
 Turri G. C., *Autodeterminazione, trattamenti sanitari e minorenni*, «Minorigiustizia», 2, 2005: 138 ss.
 Callahan Daniel, *La medicina impossibile. Le utopie e gli errori della medicina moderna*, Milano, Baldini e Castoldi, 2000.
 Casonato C., *Introduzione al biodiritto*, Trento, 2006, <http://www.jus.unitn.it/biodiritto/home.html>.
 Lecaldano E., *Bioetica. Le scelte morali*, Bari-Roma, Laterza, 2005.
 Lecaldano E., *Dizionario di bioetica*, Bari-Roma, Laterza, 2002.

Siti Internet:

- Comitato Nazionale per la Bioetica: <http://www.palazzochigi.it/bioetica/index.html> <http://www.portaledibioetica.it>
 Banca dati di Bioetica (italiana) dell’ISS: <http://www.bioetica.iss.it/sebina/opac.exe/ase>
 Bioetica e Filosofia della Medicina: <http://utenti.fastnet.it/utenti/marinelli/homeit.html>
 Filosofia e scienza – Bioetica: <http://digilander.iol.it/filosofiaescienza/bioetica.html>
 Etica e Sperimentazione: <http://easi.negrisud.it/etica>
 Laboratorio di Bioetica: <http://www.laboratoriodibioetica.it>



Piramide delle evidenze scientifiche - Revisioni sistematiche, meta-analisi e loro applicazione in fibrosi cistica

Gli strumenti metodologici forniti dall'**EBM** (Evidence Based Medicine) dovrebbero ormai costituire patrimonio culturale per tutti gli operatori sanitari.

L'EBM rappresenta l'utilizzo nel campo medico delle migliori evidenze scientifiche, integrandole con l'esperienza clinica. La migliore decisione clinica è quella che deriva dalla perfetta integrazione tra prove scientifiche, esperienza dei medici e vissuto del paziente (Sackett 1997).

La "piramide" delle evidenze elenca in ordine decrescente di qualità le evidenze scientifiche derivanti dalla ricerca (fig. 1).

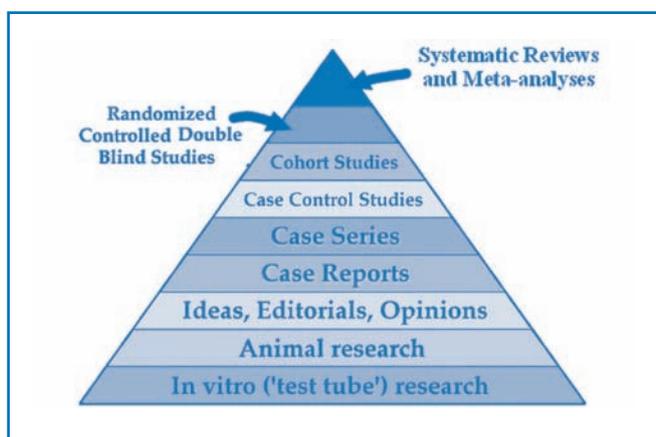


Figura 1 : piramide delle evidenze

Dalla qualità delle evidenze disponibili derivano diversi livelli e gradi di raccomandazione (tab. 1). Le prove più valide di efficacia o non efficacia di un intervento sono rappresentate dalle revisioni sistematiche e dalle meta-analisi, insieme ai trials clinici randomizzati (RCT) ben disegnati.

Le **revisioni sistematiche** sono lavori che valutano criticamente e riassumono gli studi sperimentali su un determinato argomento. Aspetti fondamentali della loro metodologia sono la definizione a priori dei criteri di inclusione, la ricerca esaustiva e riproducibile degli studi disponibili, la valutazione metodologica degli studi inclusi, la sintesi quantitativa dei risultati attraverso la meta-analisi (ove possibile), l'interpretazione dei risultati. La revisione sistematica differisce dalla *revisione narrativa* (review) (vedi tab. 2). Nella revisione narrativa è l'autore che sceglie gli studi da includere (in base a diversi fattori quali reperibilità, lingua, sintonia con le proprie idee etc.), di cui ne fornisce una descrizione riassuntiva senza definizione della metodologia utilizzata per la ricerca. La revisione sistematica, invece, prevede un protocollo metodologico rigoroso, definito a priori, nel quale sono stabiliti i criteri di inclusione degli studi, i quali vengono tradotti in parole chiave per la strategia di ricerca, il cui obiettivo è l'identificazione e il reperimento di tutti gli studi, pubblicati e non, che rientrano nei criteri di inclusione. Si procede quindi all'estrazione dei dati relativi agli esiti specificati nel protocollo e alla loro sintesi, evidenziando l'eventuale mancanza di informazioni su uno specifico esito, eventuali omissioni di risultati ed eventuali aree di interesse clinico non

considerate per le quali sono necessarie ricerche future. Gli studi inclusi vengono sottoposti a verifiche di qualità metodologica. Ove possibile, la revisione sistematica si conclude con una **meta-analisi**. Questa è una tecnica clinico-statistica che consente di assemblare i risultati di diversi studi su un medesimo intervento (quasi sempre RCT) in un unico risultato cumulativo. I risultati degli studi non sono semplicemente sommati, ma vengono piuttosto combinati statisticamente assegnando loro un "peso" che tiene conto della numerosità dei pazienti inclusi e degli eventi osservati. La tabella 3 riporta la sequenza di operazioni in una meta-analisi.

In definitiva revisioni sistematiche e meta-analisi consentono di riassumere tutte le prove di efficacia (o non efficacia) relative a un particolare intervento. La maggior parte degli studi sperimentali, infatti, include per ragioni varie pochi pazienti e questo numero è spesso insufficiente ad evidenziare differenze significative fra i gruppi a confronto. A volte i risultati dei diversi studi possono anche non essere uniformi. L'analisi statistica combinata di tutti i lavori sulla stessa tipologia di pazienti consente di aumentare la precisione delle stime e di limitare i bias, col risultato di evidenziare in maniera più precisa e affidabile gli effetti di un intervento. Altri vantaggi sono:

- valutare l'efficacia di interventi realizzati in contesti differenti, consentendo una migliore generalizzabilità dei risultati;
- valutare se le prove disponibili relative ad un quesito sono sufficienti ad assumere decisioni o se sono necessari ulteriori studi (la cosiddetta "zona grigia" della scala dei grigi, vedi tab. 3), per i quali gli autori forniscono preziosi spunti.

La base di dati che contiene il maggior numero di revisioni sistematiche, di ottima qualità grazie ai metodi rigorosi, è la Cochrane Library (www.cochrane.org).

Levels of evidence	
1++	High quality meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies
	High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
Grades of recommendation	
A	At least one meta analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2+++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated 2++
D	Evidence rated 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated 2+

Tabella 1 : livelli e forza delle raccomandazioni (SIGN grading) (3)

CARATTERISTICA	REVISIONE NARRATIVA	REVISIONE SISTEMATICA
Quesito	Spesso generale	Spesso un quesito specifico
Fonti e ricerca	Di solito non specificate, potenziali bias	Fonti specificate ed esplicita strategia di ricerca
Selezione	Di solito non specificata, potenziali bias	Selezione basata su criteri specifici, uniformemente applicati
Valutazione degli articoli selezionati	Variabile	Rigorosa valutazione critica*
Sintesi	Spesso un sommario qualitativo	Sintesi quantitativa#
Deduzioni	Solo qualche volta evidence based	Solitamente evidence based

Tabella 2: caratteristiche e differenze fra revisioni narrative e revisioni sistematiche (Cook D, et al. Ann Intern Med 1997).

* Secondo scala di Jadad, che prevede la valutazione critica di parametri quali randomizzazione, cecità, intention to treat

una sintesi quantitativa che include la sintesi statistica dei risultati è la meta-analisi

CLASSE	
A	Buone evidenze scientifiche per utilizzarlo
B	Discrete evidenze scientifiche per utilizzarlo
C	Scarse evidenze scientifiche per utilizzarlo
D	Discrete evidenze scientifiche per NON utilizzarlo
E	Buone evidenze scientifiche per NON utilizzarlo

Tabella 3: scala dei grigi, con forza delle raccomandazioni relative all'uso di uno specifico intervento nella pratica clinica.

Revisioni sistematiche e meta-analisi: interpretazione dei risultati e della loro rappresentazione grafica

Si prenderà come esempio la meta-analisi relativa all'utilizzo del DNase in FC, i cui risultati principali con relative conclusioni degli autori sono riportati nel box sottostante.

Le figure 2,3,4 sono un esempio dello schema grafico più usato nelle Cochrane. Esse rappresentano i risultati relativi agli outcome primari valutati: modificazione della funzionalità polmonare (FEV₁), numero medio di esacerbazioni respiratorie, mortalità.

Concetti basilari per l'interpretazione:

- la linea orizzontale riporta le differenze fra trattati e controlli. Nella figura 2 essa rappresenta la differenza media del FEV₁ tra i 2 gruppi (DNase e controlli), nella figura 3 il rischio relativo di esacerbazioni respiratorie, nella figura 4 l'odds ratio relativo alla mortalità;
- il centro della linea orizzontale indica l'equivalenza dei trattamenti (DNase e placebo); la linea verticale che passa per questo punto è la linea di equivalenza;
- i risultati dei singoli trial e della loro combinazione, con i rispettivi intervalli di confidenza, sono ordinati perpendicolarmente alla linea di equivalenza;
- a destra di ognuno dei trial e della loro combinazione sono segnate le differenze riscontrate fra trattati e controlli,

Main results

The searches identified 30 trials, of which 14 trials met our inclusion criteria, including a total of 2397 participants. Three additional studies examined the healthcare cost from one of the clinical trials. Eleven studies compared rhDNase to placebo; one compared daily rhDNase with hypertonic saline and alternate day rhDNase; and two compared daily rhDNase to hypertonic saline. Study duration varied from six days to two years. The number of deaths was not significant between treatment groups. Spirometric lung function improved in the treated groups, with significant differences at one month, three months, six months and two years, there was a non-significant difference at three years. There was no excess of adverse effects except voice alteration and rash, which were reported more frequently in one trial in the treated groups. Insufficient data were available to analyse differences in antibiotic treatment, inpatient stay and quality of life.

Authors' conclusions

There is evidence to show that therapy with rhDNase over a one-month period is associated with an improvement in lung function in CF; results from a trial lasting six months also showed the same effect. Therapy over a two-year period (based on one trial) significantly improved FEV₁ in children and there was a non-significant reduction in the risk of infective exacerbations. Voice alteration and rash appear to be the only adverse events reported with increased frequency in randomised controlled trials.

Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis (Review)
Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

RhDNase is a well-tolerated therapy in short-term trials (less than one month), there are similar conclusions from individual trials at six months and two years

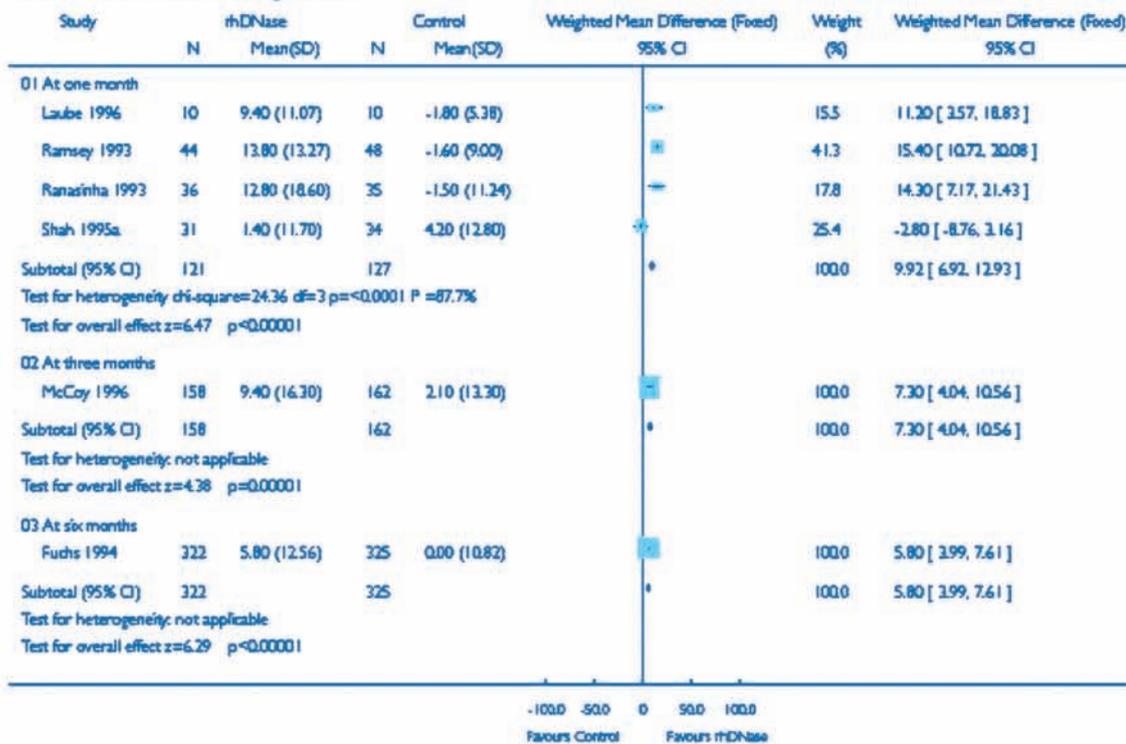
Cystic fibrosis (CF) is a genetic disorder affecting the exocrine glands (sweat glands and others). People with CF have a greater risk of chronic lung infections, which can be life-threatening. Recombinant human deoxyribonuclease (rhDNase) was developed to thin out the sputum (phlegm) produced by infections that can block air passages, causing further infection. The review found evidence that rhDNase may reduce chest infections for people with CF up to a 96-week period, without serious adverse effects. It's likely that further trials comparing daily rhDNase with other regimens, e.g. alternate day rhDNase or other mucolytics, will be important in the future.

Analysis 01.04. Comparison 01 rhDNase versus placebo, Outcome 04 Relative mean % change in FEV1

Review: Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis

Comparison: 01 rhDNase versus placebo

Outcome: 04 Relative mean % change in FEV1

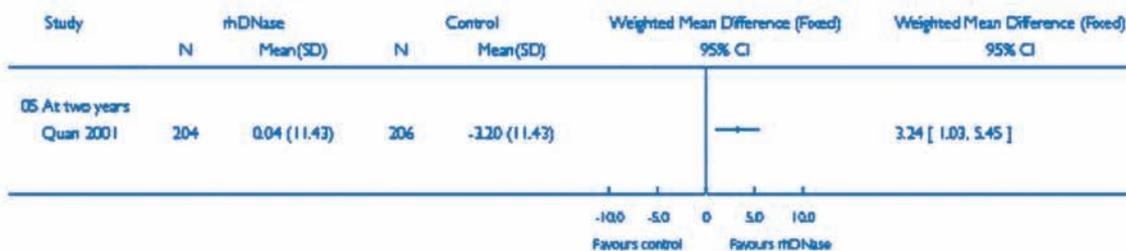


Analysis 01.05. Comparison 01 rhDNase versus placebo, Outcome 05 Absolute mean % change in FEV1

Review: Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis

Comparison: 01 rhDNase versus placebo

Outcome: 05 Absolute mean % change in FEV1



Analysis 01.06. Comparison 01 rhDNase versus placebo, Outcome 06 Relative mean % change in FEV1 (in participants with acute exacerbations)

Review: Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis

Comparison: 01 rhDNase versus placebo

Outcome: 06 Relative mean % change in FEV1 (in participants with acute exacerbations)

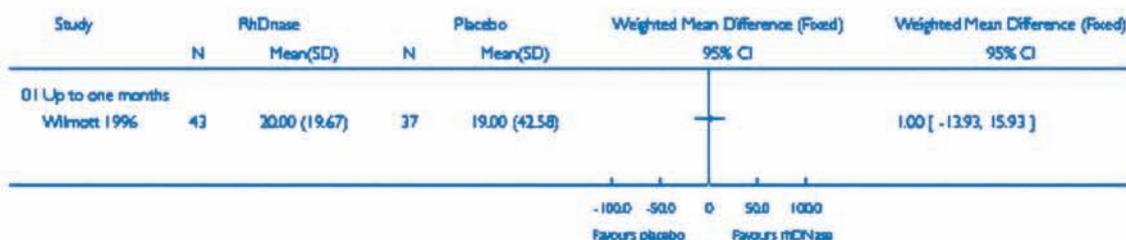


Figura 2: effetto della terapia con DNase sulla FEV₁ dei pazienti affetti da fibrosi cistica.

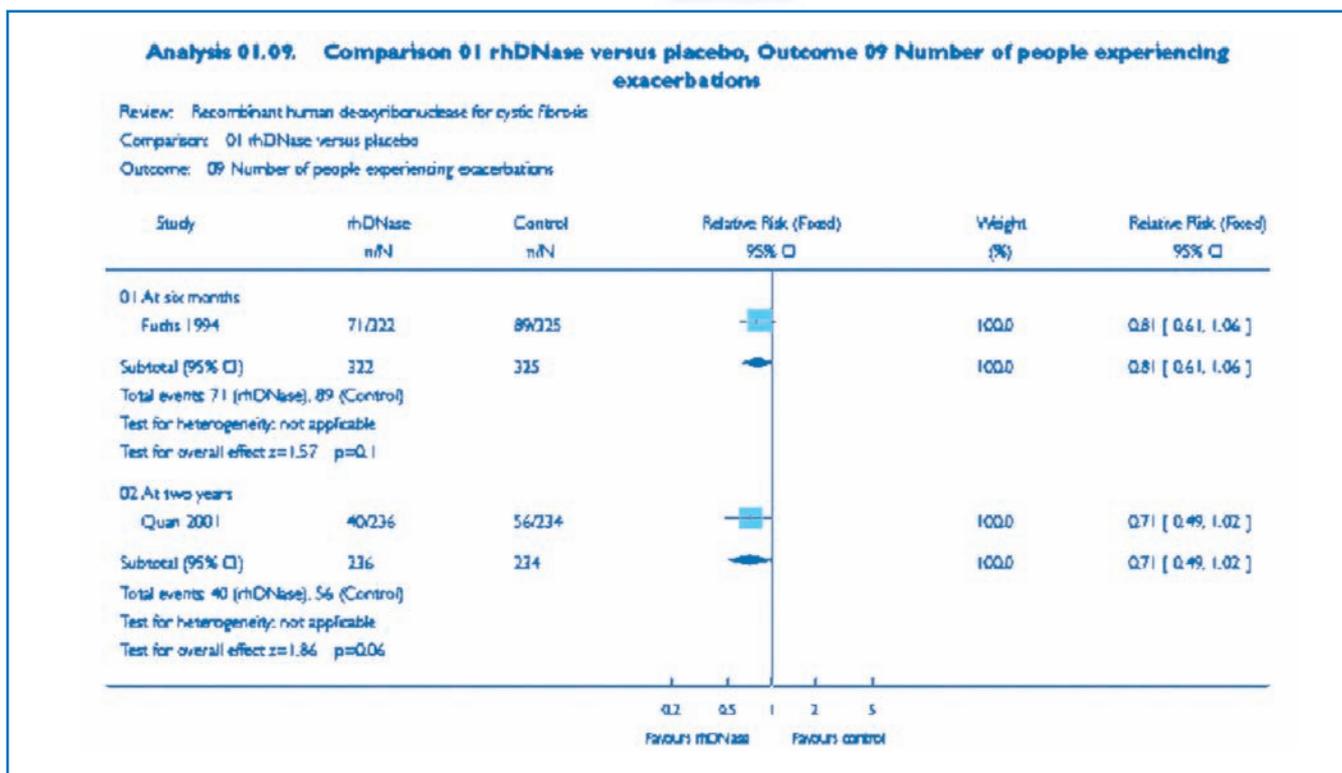


Figura 3: effetto della terapia con DNase sulla frequenza delle esacerbazioni respiratorie nei pazienti affetti da fibrosi cistica

con relativi intervalli di confidenza. I singoli trial sono rappresentati graficamente da quadrati colorati e da linee, la loro combinazione da figure a forma di rombo. Le figure sono tanto più grandi quanto maggiore è il numero di partecipanti, mentre le linee rappresentano l'intervallo di confidenza e sono tanto più lunghe quanto più ampio è quest'ultimo;

- le figure illustrano chiaramente l'eventuale eterogeneità dei risultati dei trial, che si ha allorché alcune sono a sinistra e altre a destra della verticale di equivalenza, specie se i rispettivi intervalli di confidenza (linee) sono per un lungo tratto non sovrapposti a quest'ultima. In presenza di una notevole eterogeneità di risultati la combinazione in un'unica misura dei risultati dei trial, anche se fosse statisticamente significativa a favore di un trattamento, sarebbe clinicamente inappropriata in quanto, se applicato nella pratica corrente, il trattamento potrebbe esporre una parte dei pazienti agli effetti sfavorevoli osservati nei trial negativi. In quest'ultimo caso è preferibile, invece, formulare e cercare di verificare ipotesi sulle cause di eterogeneità, possibile punto di partenza per ricerche successive. In assenza di eterogeneità qualitativa, la combinazione dei risultati dei singoli trial in una meta-analisi fornisce una stima dell'efficacia del trattamento più precisa e stabile di quella di ognuno dei trial analizzati, perché basata su un maggior numero di pazienti (nelle figure questo è evidenziato dalla minore ampiezza dell'intervallo di confidenza);
- la precisione e la riproducibilità dell'effetto terapeutico mostrato da ogni singolo trial sono inversamente proporzionali all'intervallo di confidenza, cioè tanto più ampio è questo tanto meno precisi e meno riproducibili sono i risultati ottenuti;
- l'effetto terapeutico mostrato da ciascun trial e dalla loro combinazione NON è statisticamente significativo se l'intervallo di confidenza attraversa la linea di equivalenza.

Due precauzioni si devono tenere in considerazione nell'interpretare i risultati di una meta-analisi:

- meta-analisi che analizzano pochi trial o un limitato numero totale di pazienti sono poco affidabili;
- essendo la potenza statistica delle meta-analisi (potenza =

probabilità di osservare differenze fra trattati e controlli se esiste realmente) molto elevata per l'alto numero di trial e di pazienti analizzati, anche effetti terapeutici clinicamente irrilevanti possono risultare statisticamente significativi.

Seguendo queste indicazioni diamo un'interpretazione alle figure 2,3,4.

Figura 2. Le differenze con segno positivo (a destra della verticale di equivalenza) indicano un maggiore beneficio per i trattati (maggiore aumento del FEV₁ dal valore basale registrato all'avvio dello studio). Quattro trial valutano l'effetto dopo 1 mese di terapia, 3 mostrano un vantaggio significativo nei trattati con DNase, 1 mostra differenze statisticamente non significative. L'analisi complessiva mostra un maggiore aumento del FEV₁, statisticamente significativo, nei pazienti trattati (+ 9.92% [6.92-12.93]). L'intervallo di confidenza è ristretto, ma il numero complessivo di pazienti arruolati è basso (figura a forma di rombo ristretta e di piccole dimensioni). L'efficacia del DNase sul FEV₁ a 3, 6 e 48 mesi è stata valutata solo da singoli trial, che hanno mostrato significativi vantaggi per i trattati, arruolando un buon numero di pazienti. Un solo trial ha valutato l'effetto della terapia sui parametri spirometrici di pazienti con esacerbazione respiratoria, non mostrando differenze significative.

Figura 3. Due trial hanno valutato l'effetto della terapia con DNase sul numero di esacerbazioni respiratorie a 6 mesi e a 2 anni. Il rischio relativo, così come l'odds ratio della figura 4, esprime il rischio che i trattati hanno, rispetto ai controlli, di presentare l'evento (esacerbazione respiratoria; nella figura 4 l'evento è la morte). Il valore 1 da cui parte la verticale di equivalenza indica un rischio sovrapponibile nei 2 gruppi. I 2 trial, su un buon numero di pazienti, mostrano un rischio relativo inferiore nei trattati (RR 0.81 e 0.71 rispettivamente), la significatività statistica viene solo sfiorata in quanto gli intervalli di confidenza attraversano, anche se per poco, la linea di equivalenza.

Figura 4. Tre trial hanno valutato la mortalità rispettivamente a 1, 3 e 6 mesi. Le differenze fra trattati e controlli non sono significative. Si noti la notevole ampiezza degli intervalli di confidenza, espressione di risultati poco precisi e poco riproducibili.

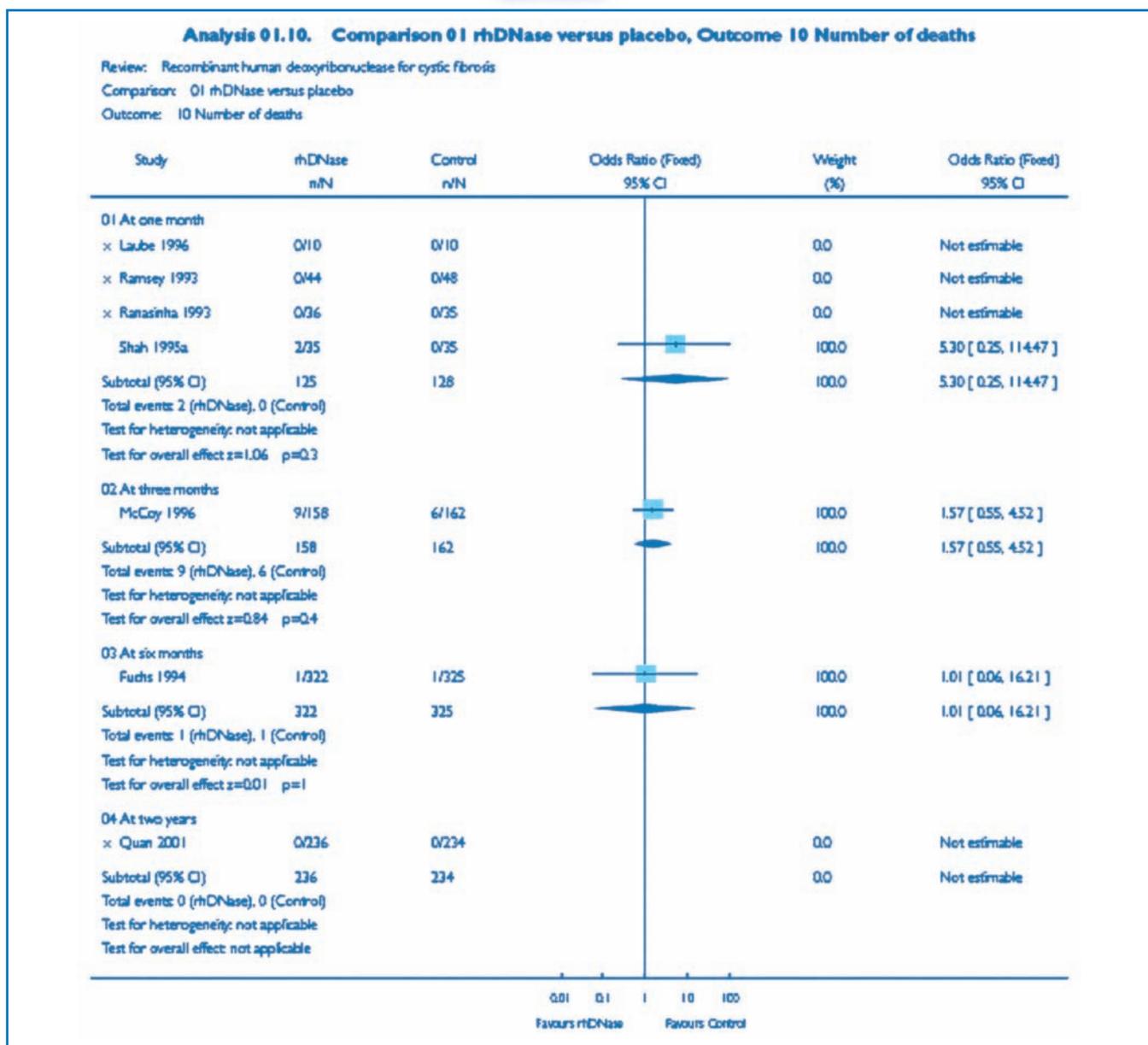


Figura 4: effetto della terapia con DNase sulla sopravvivenza nei pazienti affetti da fibrosi cistica

Criteria per la valutazione della qualità di revisioni sistematiche e meta-analisi

Per essere credibile una meta-analisi deve rispettare la sequenza di operazioni riportate nella tabella 4 e criteri maggiori di validità, riportati nella tabella 5.

È valida la piramide delle evidenze in fibrosi cistica?

In FC la ridotta casistica comporta la difficoltà di esplorare con RCT i vari aspetti terapeutici. Gli RCT presentano limiti quali:

- il loro numero è spesso limitato o addirittura mancano RCT;
- la valutazione dell'efficacia di un trattamento è spesso limitata nel tempo;
- vengono spesso valutati end-point surrogati. Anche se degli studi hanno dimostrato la correlazione di alcuni di questi con end-point primari (come la mortalità), non è così scontato che l'efficacia di un trattamento su un end-point surrogato coincida con un'uguale efficacia su un end-point primario a questo correlato;
- sono limitati nel tempo anche per l'analisi della sicurezza a lungo termine delle terapie utilizzate.

Analizzando i criteri di qualità delle meta-analisi riportati nella tabella 5 ci si rende conto che essi spesso mancano nelle meta-analisi pubblicate sulla FC. Il limitato numero di RCT e tutti i loro

limiti fanno sì che in FC le meta-analisi veramente utili da un punto di vista clinico siano poche. La loro maggiore utilità è piuttosto quella di riassumere le conoscenze relative ad una determinata problematica rilanciando la necessità di realizzare adeguati studi.

In questo contesto in FC si perde in parte la gerarchia espressa dalla piramide delle evidenze e studi che stanno più alla base di questa, come quelli osservazionali prospettici (es. studi post-marketing) o quelli basati su registri di patologia possono diventare molto importanti accanto agli RCT. La realizzazione di questi studi permetterebbe di diminuire il ruolo, abbastanza ipertrofico, che attualmente hanno le Consensus Conferences, unico punto di riferimento per gli operatori sanitari su diversi aspetti della malattia per i quali non ci sono solide evidenze scientifiche.

Nei prossimi numeri della rivista si farà una rassegna delle Cochrane finora pubblicate sulla FC, con conclusioni e prospettive di ricerca, si parlerà degli RCT (cosa sono, loro importanza nella piramide delle evidenze, come interpretarli in maniera critica, come disegnare un RCT qualitativamente adeguato) e si discuterà più dettagliatamente anche dell'utilità di altri tipi di studio (es. studi osservazionali prospettici).

G.Vieni

Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Policlinico Universitario di Messina

1. Definizione di un obiettivo (per esempio: nella trombosi venosa profonda, è efficace il trattamento con eparina a basso peso molecolare, o sarà necessario un trattamento con eparina non frazionata in infusione continua [8]?).
2. Definizione di criteri di inclusione ed esclusione dei trial (per esempio, si possono escludere trial che non valutano un end point che rientra nell'obiettivo della meta-analisi).
3. Ricerca dei trial di interesse, il più possibile esaustiva.
4. Analisi critica dei trial che, in base ai criteri in precedenza definiti, sono stati inclusi nella meta-analisi (caratteristiche dei pazienti, modalità di somministrazione del trattamento, end point, follow up, qualità metodologica). Di particolare interesse è la ricerca di una eventuale eterogeneità qualitativa inter-trial, cioè con trial che dimostrano un vantaggio terapeutico del trattamento sperimentale e altri che dimostrano un vantaggio terapeutico del trattamento di controllo.
5. Se i trial sono simili per caratteristiche cliniche e senza eterogeneità significativa, combinazione dei risultati dei trial (*pooling*), spesso presentata anche in forma grafica.
6. Interpretazione, che tiene conto di eventuale eterogeneità inter-trial e del *pooling* (differenza fra i trattamenti, sua significatività statistica, sua entità).

Tabella 4: sequenza di operazioni in una meta-analisi.

1. L'obiettivo della meta-analisi è ben definito ed è clinicamente rilevante? *La miglior indicazione della rilevanza clinica di una meta-analisi è data ovviamente dalla sua capacità di dare risposta a un problema terapeutico. E' necessario riconoscere che certe meta-analisi riflettono invece più un interesse metodologico e biostatistico che reali esigenze cliniche (alcuni esempi sono fra le meta-analisi della Cochrane Collaboration).*
2. E' verosimile che la ricerca dei trial non sia esaustiva e abbia mancato l'identificazione di trial importanti? *Questa domanda è destinata in molti casi a rimanere senza risposta; inoltre, come esposto nel BIF 1-2000 (v. 3.3.4. della rubrica "ABC degli studi clinici"), i trial con risultati negativi vengono pubblicati raramente, o sono pubblicati in ritardo e su riviste relativamente meno diffuse rispetto ai trial con risultati positivi. Si tratta di un meccanismo generale di esagerazione dei risultati delle sperimentazioni, che si riflette non solo sulla meta-analisi, ma anche sulla valutazione generale dell'efficacia dei trattamenti*
3. I criteri di inclusione ed esclusione dei trial erano ragionevoli e coerenti con l'obiettivo?
4. Esiste un numero di trial del trattamento di interesse sufficiente per una meta-analisi credibile ed era il numero totale dei pazienti di tali trial ragionevolmente elevato? *Questa domanda deriva dall'osservazione che meta-analisi basate su un ristretto numero di trial o su un ristretto numero di pazienti possono dar luogo a risultati poco attendibili, che non vengono successivamente confermati da mega-trial dello stesso trattamento (16-18).*
5. Sono i trial analizzati sufficientemente simili per caratteristiche dei pazienti inclusi, modalità di trattamento, end point, follow up, rischio di base dell'end point esaminato? *E' intuitivo infatti che non è clinicamente sensato tentare di aggregare trial clinicamente disomogenei.*
6. Sono i risultati dei trial non eterogenei, cioè tendono a indicare un beneficio terapeutico del trattamento sperimentale, senza risultati in chiara controtendenza? *E' questo uno dei punti più importanti per l'interpretazione di una meta-analisi. Esistono metodi per valutare se l'eterogeneità inter-trial è statisticamente significativa; questi metodi sono però poco sensibili, specie se i trial sono pochi, e non discriminano fra eterogeneità qualitativa (cioè nella direzione dell'effetto terapeutico) ed eterogeneità quantitativa (cioè nell'entità ma non nella direzione dell'effetto terapeutico). E' opportuno perciò basarsi anche sull'analisi visiva di un grafico come quelli riprodotti nel paragrafo precedente: se la direzione dell'effetto terapeutico è nettamente in controtendenza in parecchi trial, e se gli intervalli dei trial tendono a non sovrapporsi fra loro, si può ritenere che ci sia una eterogeneità tanto grande da porre in dubbio la ragionevolezza di una sintesi cumulativa dei risultati dei singoli trial.*

Tabella 5: criteri di validità di una meta-analisi.

Bibliografia

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, et al. Evidence- Based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-72
2. Zampieron A. Il nursing basato sulle prove di efficacia. Spunti per l'area nefrologica
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57:192-211
4. Ferri M (coordinatrice del gruppo Cochrane su droga e alcol Roma). Le revisioni sistematiche. *Care* 2, 2004
5. Cook D, Mulrow CD, Haynes B. Systematic reviews. Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Int Med* 1997; 126:376-380;389-391
6. BIF Mar-Apr 2000 – N.2
7. Bero LA, Rennie D. The Cochrane collaboration. Preparing, mantaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995; 274:1935-1938
8. Egger M, Smith GD. Meta-analysis. Potentials and promise. *BMJ* 1997; 315:1371-1374
9. Lau J et al. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:45-57
10. Thompson SG. Why sources of eterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994; 309:1351-1355
11. Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? *Lancet* 1995; 345:1616-1619
12. Hunt D, Mc Kibbon KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 126:532-538
13. Jones AP, Wallis CE, Kearney CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *The Cochrane Library* 2007, Issue 4



Esperienza di un giovane ricercatore: partecipazione al Workshop, organizzato da EuroCareCF sulla produzione, coltivazione e caratterizzazione di cellule epiteliali polmonari.

Essendo risultata vincitrice della borsa di studio bandita dalla SIFC, ho avuto la possibilità di partecipare a questo training workshop, che ha rappresentato un'importante esperienza di apprendimento. Le cellule primarie derivate da tessuto sono, infatti, il modello ideale per studi in vitro poiché mimano perfettamente l'architettura epiteliale del polmone, formando sia le tight junctions

(strutture che conferiscono al monostrato di cellule epiteliali due caratteristiche fondamentali che le contraddistinguono dagli altri tipi cellulari, ovvero la polarità e un'elevata resistenza), che le ciglia.

Una coltura primaria è, per definizione, la fase di coltivazione delle cellule immediatamente dopo l'isolamento dal tessuto nativo e antecedente la prima subcultura. Sono necessarie 4 fasi per la preparazione di una coltura primaria da polmone: 1) acquisizione del campione; 2) isolamento del tessuto, in seguito a dissezione delle vie aeree; 3) disaggregazione enzimatica o meccanica del tessuto al fine di ottenere una sospensione cellulare; 4) coltura delle cellule su supporti porosi (Transwell) all'interfaccia aria-liquido (ALI).

Tenendo conto di questo protocollo, il corso è stato strutturato in lezioni teoriche tenute da importanti ricercatori nell'ambito della Fibrosi Cistica, come Margarida Amaral e Scott Randell, riguardanti vari argomenti: i principi generali sulle colture cellulari, la storia e la biologia dei modelli cellulari di epitelio respiratorio, considerando anche il difetto di base, la fisiopatologia della FC dal punto di vista clinico, l'uso della camera di Ussing per misurare il trasporto di ioni sia in tessuto nativo che in un monostrato di cellule epiteliali e la caratterizzazione di tali cellule mediante immunofluorescenza (usando markers di proteine epiteliali).

Ad ogni lezione teorica è stata poi associata una lezione di laboratorio: nella prima lezione pratica è stato utilizzato un polmone suino da cui sono state isolate le cellule primarie; l'isolamento ha richiesto più giorni, in quanto il protocollo è molto lungo e comprende anche passaggi "over night". Successivamente le cellule isolate dal tessuto sono state messe in coltura sui transwell all'interfaccia aria-liquido.

Per la caratterizzazione sono state utilizzate sia cellule FC che non FC, seminate in precedenza per questioni di tempo. Su tali cellule sono state eseguiti esperimenti di immunofluorescenza e di immunostochimica che hanno permesso di identificare particolari markers epiteliali quali ad esempio, la proteina I della zona occludens (ZO-1), le E-caderine o la citocheratina 18. Nell'ultima lezione pratica invece, ci è stato illustrato il funzionamento della camera di Ussing e l'analisi dei dati di misurazioni elettriche transepiteliali, poiché tale tecnica viene usata di routine per investigare la funzione di numerosi canali presenti in cellule epiteliali polarizzate.

Personalmente ritengo che questo training workshop sia stato ben strutturato, grazie all'ottima combinazione teoria/pratica che ha permesso a noi partecipanti (molti dei quali Ph.D student come me!) non solo di poter "toccare con mano" questo tipo di cellule, ma soprattutto di capire l'importanza che esse rivestono come adeguato modello cellulare nell'ambito della Fibrosi Cistica. Di certo non è semplice maneggiare le cellule primarie derivate da tessuto nativo poiché tendono ad andare in senescenza replicativa diminuendo così il tempo della coltura, e spesso non è facile averle a disposizione, ma sicuramente l'utilizzo di questo tipo di modello cellulare rappresenta un'importante step per la validazione dei dati sperimentali.

Ida De Fino

*Institute for Experimental Treatment of Cystic Fibrosis
H.S. Raffaele, Milano*

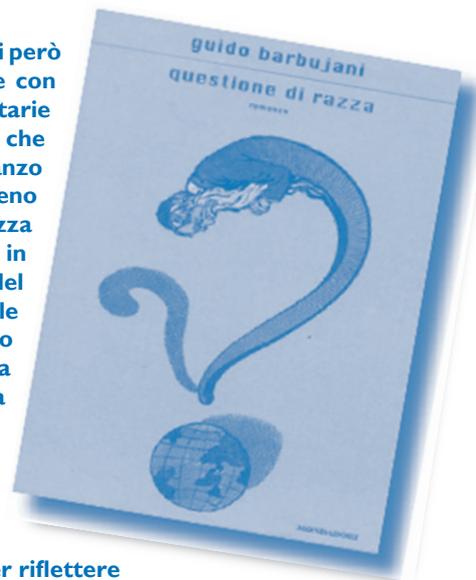
(Referente: Prof. M. Conese, Istituto Terapia Sperimentale Fibrosi Cistica, Ospedale S. Raffaele, Milano)



Questione di razza Romanzo di Guido Barbujani, 2003 Mondadori

a cura di: G. Borgo, E. Baldo

Questo è un libro che non si trova facilmente, esaurito o non disponibile. Noi però vorremmo segnalarlo ugualmente perché ci pare un testo bello e utile con una appendice scientifica e un commento sulle fonti storiche e documentarie davvero insolito. Si può cercare nelle biblioteche, in qualche libreria o da amici che lo possiedono. Potreste poi meglio apprezzare l'ambientazione di questo romanzo scritto da Guido Barbujani, genetista professore a Ferrara, se vi siete seduti, almeno una volta, al Caffè-Pasticceria Centrale di Ferrara a guardare i colombi della Piazza e il via vai delle biciclette, per girare uscendo verso il Castello con la nebbia in "strato compatto a cinque o sei metri da terra" che "decapita di netto la statua del Savonarola". Un racconto emozionante e divertente che trascina il lettore nelle vicende e nella psicologia del prefetto Mormino nella Ferrara del 1938. Dentro la sua vita di funzionario che cambia con l'intuizione-invenzione della "razza padana orientale", proiettato dalle pagine del giornale "la difesa della razza" alla notorietà, che gli permette di difendersi dalle volgarità del segretario locale del fascio e poi dentro il rapporto con la professoressa Silbermann, insegnante di scienze al liceo scientifico, ebrea, che ha perso il lavoro per le leggi razziali e che viene indotta a collaborare per uno stipendio ed un appartamento dove nascono i testi e le ricerche "sulla nuova razza" prodotti dalla professoressa ma pubblicati con la firma di Mormino. Uno strano sodalizio che è però occasione per riflettere sui deliri di "una scienza" che si confonde con la propaganda politica ed è foriera degli esiti drammatici che il nostro protagonista mostra di comprendere solo nelle riflessioni che lo agitano mentre è in attesa di essere fucilato: "aveva capito che la tradizione che lui aveva definito inimitabile della razza italiana non contava niente perché ognuno è inimitabile, nessuno di noi è uguale a un altro e di conseguenza non c'erano missioni storiche da compiere, né popoli eletti". All'Autore abbiamo posto alcune domande che vi proponiamo con le sue risposte:



- Lei è un genetista che si è dedicato in particolare allo studio delle popolazioni e alla loro evoluzione. Il suo bel libro "Questione di razza" è ambientato negli anni in cui medici e intellettuali illustri aderirono al "Manifesto della razza", la base teorica per l'applicazione in Italia delle leggi razziali (1938). Il protagonista del libro è un uomo di cultura che arriva a capire l'assurdità delle teorie propagate dal regime ma lo stesso vi aderisce e anzi se ne fa sostenitore, non sapendo rispondere poi alla domanda cruciale "Ma lei, con la coscienza, come fa?". Ci sono oggi delle questioni, delle situazioni in cui i genetisti non usano la coscienza o usano una coscienza troppo docile nei confronti di esigenze e principi diversi da quelli della scienza?

Ogni volta che la ricerca ci pone di fronte a orizzonti nuovi o inaspettati si pone anche un problema etico: che effetti produrrà questa novità nella società di cui facciamo parte, o magari in altre società lontane? Siccome all'inizio gli effetti possono solo essere immaginati, non c'è una soluzione semplice per questi problemi, non ci sono linee di condotta sicure e consolidate. Tanto per dirne una: dobbiamo dare la priorità alla necessità di sfamare sempre più persone su un pianeta sempre più piccolo, o preoccuparci dei possibili effetti che gli organismi geneticamente modificati potrebbero avere? Per questo è più facile analizzare o descrivere questi fenomeni nel passato, alla luce delle loro conseguenze. E' quello che ho cercato di fare con Mormino: un fascista mite, colto, sensibile, ma accecato dall'ambizione al punto da non rendersi conto delle implicazioni delle sue scelte.

- Nel suo libro in maniera indiretta e ironica vengono confutate e

smentite le ragioni scientifiche usate per supportare la teoria dell'esistenza delle razze. In anni più recenti rispetto all'epoca del libro gli studi sul DNA di vasti gruppi di individui hanno dimostrato che "la razza nell'uomo è una convenzione sociale e non un fatto biologico". "Infatti le differenze fra gruppi, comunque li si etichetti, sono una piccola componente della diversità umana, così piccola che non permette di identificare le razze in maniera univoca. L'unica cosa che conta sono i geni dell'individuo, e non l'etichetta etnica o razziale, largamente arbitraria, che l'individuo si porta addosso." "La maggior parte di noi ha geni che sono abbastanza tipici del continente da cui proveniamo, ma ci sono molti geni africani in Europa ed europei in Africa e molta Asia nelle Americhe eccetera. L'estrema mobilità della nostra specie ha portato a profondi rimescolamenti del patrimonio ereditario". Quali argomenti, quali esempi anche pratici si potrebbero usare, secondo lei, per diffondere il concetto della opportunità-necessità (dal punto di vista genetico) e inevitabilità (dal punto di vista sociale) del rimescolamento razziale, soprattutto nel mondo della scuola e degli studenti?

Penso che mescolamento razziale non sia un termine corretto. Presuppone che ci siano state nell'umanità delle razze distinte che a un certo punto si sono mescolate, ma non abbiamo motivo di pensarlo. Origini multiple di ciascuno di noi rende forse meglio l'idea. Queste origini multiple non sono, in sé, opportune o inopportune. Sono piuttosto un dato di fatto, un elemento imprescindibile della storia umana. Un argomento che mi sembra abbastanza convincente è questo: il numero dei nostri antenati raddoppia man mano che procediamo attraverso le generazioni, verso il passato. Se una generazione dura in media 25 anni, in teoria nel 1500 ciascuno di noi aveva

un milione di antenati diversi. In pratica sono stati meno, perché molti matrimoni avvengono fra consanguinei. Ma si tratta sempre di un numero sterminato, che continua ad aumentare risalendo nel tempo. Non è possibile che tutti questi antenati stessero in un posto solo, che le nostre radici biologiche rimandino ad un solo luogo d'origine. Siamo già dei meticci.

- Ipotizzando che il tasso di rimescolamento razziale in Europa sia destinato ad aumentare, è possibile prevedere quali saranno le caratteristiche fenotipiche degli abitanti del nostro continente Europa in futuro? Saremo tutti più chiari di pelle o tutti più scuri? Avremo occhi chiari o occhi scuri? Capelli ricci o lisci? E ci saranno tratti genetici sfavorevoli (geni malattia) che diventeranno più frequenti ed altri meno frequenti? Lo chiediamo anche perché una ricerca recente (Scotet V et al. *Time trends in birth incidence of cystic fibrosis in two european areas: data from newborn screening programs. J Pediatr* 2008; 152:25-32) ha indicato come l'incidenza della fibrosi cistica nel Veneto negli ultimi anni sia in diminuzione. E come questo accada in parte per l'applicazione di strategie di prevenzione in parte per la forte immigrazione in questa regione di popolazioni in cui il gene della malattia è meno frequente e per la diffusione di unioni "miste"....

Ancora una volta, mi pare che qui abbiate in mente il fenomeno dell'immigrazione e un conseguente aumento di matrimoni fra persone di origine diversa. Senza dubbio questo porterà benefici per quanto riguarda malattie genetiche recessive, come la CF, nei quali il rischio di avere figli affetti aumenta per coppie imparentate, magari anche molto alla lontana. Quanto ai nostri fenotipi, variano moltissimo anche in seguito a cambiamenti dell'alimentazione, delle abitudini, ecc. E' facile prevedere un aumento dell'obesità, viene qualche sospetto (di natura squisitamente extrascientifica) anche su un possibile aumento della stupidità...

- La genetica è diventata un campo della ricerca scientifica che si vuole a tutti i costi usare "per fare notizia". I media parlano spesso di genetica per diffondere o il timore di terribili manipolazioni o una specie di delirio di onnipotenza scientifica (la genetica risolverà tutti i problemi di salute). Anche i familiari dei malati di fibrosi cistica e i malati stessi spesso nutrono l'idea che la genetica sia tutto e quindi la cosa più importante nell'evoluzione della loro malattia sia il genotipo da cui è determinata ("Dottore, ma quali sono le mie mutazioni?"). Il resto sembra non contare. Una corrente di pensiero ispirata a un nuovo "determinismo genetico" sembra diffondersi in maniera contagiosa. I rischi che essa comporta nei malati sono il fatalismo, la caduta dell'adesione alle terapie. Ha dei suggerimenti da dare a chi si occupa di questa malattia per contenere questa credenza?

Vero: i corti circuiti perversi fra scienza e informazione si sono moltiplicati. I responsabili sono in parte gli scienziati (se si finisce sui giornali si ha qualche speranza in più di ottenere qualche finanziamento) e in parte i giornalisti (che considerano i loro lettori come dei bambini il cui interesse può essere suscitato solo con sparate sensazionali). Nel nostro piccolo, credo si debba sempre sottolineare quanto poco sappiamo dei meccanismi specifici che portano ognuno di noi, e quindi anche ogni malato di CF, ad essere diverso da tutti gli altri. Con la diagnosi della malattia non finisce tutto, ma comincia uno sforzo di rendere la prognosi sempre più accettabile, la vita del malato sempre più vivibile. Lì c'è spazio per molti interventi.

G. Borgo,

Genetista e Consulente di Direzione Scientifica, Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi Cistica Onlus

E. Baldo,

Direttore dell'U.O. di Pediatria e del Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica di Rovereto (Trento)



Piante medicinali: dalla mitologia alla Fibrosi Cistica

a cura di: M. Conese

Un gran numero di farmaci deriva da erbe e piante grazie alle loro proprietà anti-infettive, anti-tumorali ed anti-infiammatorie. La loro natura benefica è riconosciuta almeno da un paio di millenni e risale alla farmacopea mitologica (vedi le didascalie alle Figure che illustrano le piante medicinali "mitologiche"). I recenti risultati ottenuti dai gruppi congiunti di Giulio Cabrini e Roberto Gambari (Nicolis et al., *Int Immunopharmacol* 8: 1672, 2008) fanno intendere dell'utilità di "specifici" botanici anche nella Fibrosi Cistica. Estratti alcolici di *Emblica officinalis* (famiglia *Euphorbiaceae*) ed il pirogallolo, il maggiore costituente di tali estratti, producono in cellule FC in vitro una notevole riduzione dei livelli di trascritti e di proteine relative ai geni pro-infiammatori che si trovano aumentate nelle secrezioni respiratorie dei pazienti con Fibrosi Cistica. Seppure il meccanismo d'azione di queste sostanze debba essere ulteriormente chiarito, sarà interessante verificare che si possa produrre un effetto anche in modelli animali FC. L'uso di estratti botanici come nuove terapie nella Fibrosi Cistica è ancora nella sua fase iniziale, ma promette di aumentare l'armamentario terapeutico a disposizione del controllo dell'infiammazione, che sembra svolgere un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della malattia polmonare.

Le immagini sono tratte da Pierandrea Mattioli - *Commentarii in libros sex Pedacii Dioscoridis Anazarbei De Materia Medica* - Venetiis, apud Valgrisius, 1554. Pierandrea Mattioli (Siena 1501 - Trento 1578), medico e naturalista, esercitò la professione a Roma, Trento, Gorizia e Praga, divenendo medico personale di Ferdinando e Massimiliano II.

Attento studioso di botanica, descrisse ben 100 nuove piante, coordinò tutte le conoscenze di botanica medica del suo tempo nell'opera *Pedani Dioscoridis de materia medica libri sex* (1544), nota

come *Commentarii a Dioscoride*, illustrato con ampie xilografie.

L'opera divenne lo standard per i medici ed i botanici europei nella seconda metà del XVI secolo e per almeno i due secoli a venire.

Fu stampato in oltre 60 edizioni e tradotto dal latino in Italiano, Francese, Tedesco e Cecoslovacco.

Massimo Conese,

Università degli Studi di Foggia

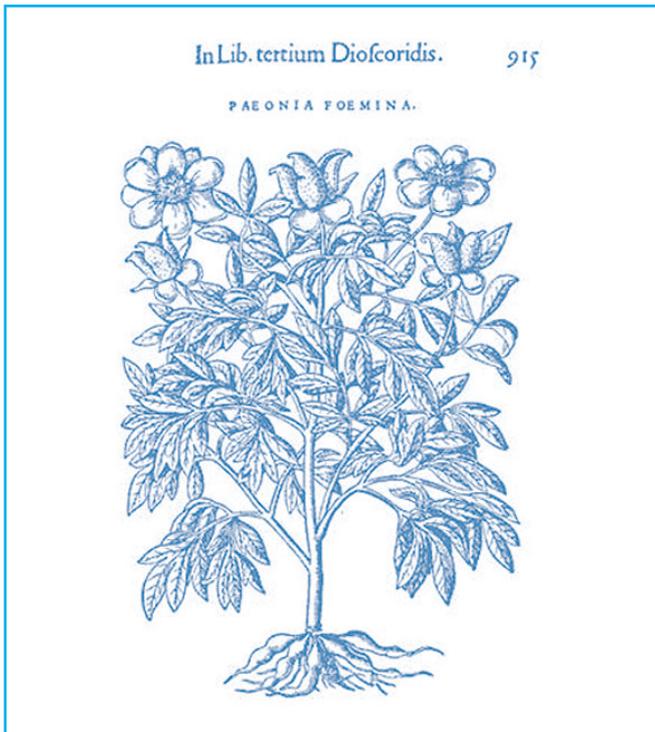


Figura 1. PEONIA. Il nome deriva dal medico greco Peone, figlio di Endimione ed allievo di Asclepio, medico degli dèi, che impiegò le sue radici per guarire una ferita di Plutone o Ade, dio dell'Erebo, allorché questi, recatosi in aiuto dei Pili, quando Eracle assalì Neleo, fu ferito alla spalla dall'eroe con la pelle nemea (*Iliade*, V, vv. 395-402; Apollodoro, *Biblioteca*, II, 7; 3). Il dio per ringraziarlo e sottrarlo all'invidia dei colleghi gli fece dono dell'immortalità, trasformandolo in un fiore: la peonia. Altri raccontano che a Peone si attribuisce la scoperta della pianta stessa, forse di quella officinalis. Peone curò anche Ares, in seguito ad una ferita nel basso ventre ricevuta da Diomede, aiutato dalla Pallade Atena, ché altrimenti un uomo non avrebbe potuto ferire un dio (*Iliade*, V, vv. 855-901). Per lungo tempo la peonia fu considerata lo specifico contro l'epilessia, un ottimo antispasmodico nelle convulsioni infantili, e fu rimedio popolare contro la gotta. Inoltre le vecchie farmacie possedevano anche la tintura radice Peoniae e la polvere del Margravio (pulvis Marchionis), che era in gran voga nei disturbi intestinali con convulsioni dei bambini, durante la dentizione difficile. La peonia veniva utilizzata un tempo per la produzione di sciroppi contro l'asma e la tosse.



Figura 2. DRACUNCULUS. Eracle uccise nel lago di Lerna un'idra a nove teste, di cui otto erano mortali e una, quella di mezzo, immortale. Eracle salì sul carro, guidato da suo nipote Iolao, e, giunto a Lerna presso Argo, trovò l'idra in una caverna presso la triplice sorgente Amimone. Colpendola con le sue frecce infuocate, la costrinse a uscire e l'afferrò saldamente. Essa si era avvinghiata a una delle sue gambe; lui, con la clava, troncava le sue teste, ma non otteneva nulla perché, a ogni testa troncata, ne nascevano altre due. Un granchio enorme venne in aiuto dell'idra mordendo il piede di Eracle, ma Eracle lo uccise e chiamò in soccorso a sua volta Iolao, che diede fuoco a una parte della selva vicina e con i tizzoni cauterizzò i monconi delle teste dell'idra impedendone così la ricrescita. Eracle tagliò dunque la testa immortale, la seppellì e vi collocò sopra un pesante macigno (Apollodoro, *Biblioteca*, II, 5; 2). Durante la lotta Eracle fu quindi ferito dal gigantesco granchio (che fu posto da Era in cielo come la costellazione del Cancro), e guarì in seguito all'uso di una pianta a cui egli diede il nome di dracontium. Questa pianta è il *Dracunculus vulgaris*, detta altrimenti *Arum dracunculus*. La fatica di Eracle forse simboleggia il lavoro di risanamento della regione Lerneia, col dar corso regolare all'acqua stagnante che, con le metifiche pestifere esalazioni, suscitava pericolose malattie (Cfr. Quirino Celli, *La medicina greca nelle tradizioni mitologiche e omeriche*, Roma, Casa Editrice Leonardo da Vinci, 1923). Il rizoma tuberoso fresco di questa pianta contiene un olio etereo volatile raccomandato una volta in medicina per le sue proprietà digestive, ed entrante a far parte di un'antica polvere stomacica, Pulvis stomaticus Birkmanni; e di un'altra detta dei poveri, Pulvis stomaticus pauperum. Nella medicina omeopatica è stata usata per curare la tosse, l'ortopnea e i catarri.



Figura 3. ELLEBORO. Narra una leggenda che fu con l'elloboro che Eracle guarì dalla follia, dopo aver ucciso i figli e la moglie Megara (nell'*Eracle* di Euripide). Questa pianta fu usata dal pastore Melampo ("dai piedi neri"), il più antico medico di cui abbiamo memoria. Egli visse, come oggi comunemente si crede, verso l'anno 1400 a.C., circa 150 anni prima di Esculapio. Secondo Apollodoro (*Biblioteca*, II, 2; 2), le figlie del re Preto di Tirinto caddero in preda al furore, perché non volevano accettare i riti segreti di Dioniso. E' probabile che la malattia di cui soffrissero fosse lebbra, sifilide o eczema del cuoio capelluto (Cfr. Q. Celli, *La medicina greca*, cit.). Esse percorsero in furore tutto il Peloponneso, e Melampo promise a Preto di guarire le figlie, se questi gli cedeva un terzo del suo regno. Preto rifiutò e le fanciulle divennero ancora più furibonde e trascinarono nel loro furore altre donne, le quali abbandonarono le loro case, uccisero i propri figli e andarono vagando verso luoghi disabitati. Essendosi così propagato il male, il re si dichiarò pronto a cedere un terzo del regno a Melampo. L'indovino e medico pretese allora i due terzi e

li ottenne. Erodoto (*Storie*, IX, cap. 34) narra che Melampo curò e guarì le Pretidi purificandole con il *Melampodium*, l'elleboro nero, o, secondo altri, con il latte delle capre che avevano brucato l'elleboro bianco. Di questa pianticina gli antichi conoscevano due specie, di cui l'una, il niger, serviva per purgare il corpo, l'altra, l'albus, per indurre il vomito. Con l'elleboro, forse mescolato con altri ingredienti, si preparava un farmaco contro la pazzia. E' stato usato in medicina il suo rizoma, di gusto amaro, detto impropriamente radice dai semplicisti, e che contiene un alcaloide cristallizzabile, l'elleborina, il quale principio attivo si somministrava in polvere o in estratto, per le sue virtù purgative diuretiche e vermifughe. L'*Helleborus niger* contiene il glucoside elleborina, narcotico; il glicoside ellebrina, antitumorale, narcotico e digitalico, cioè con azione cardiotonica efficace in caso di scompenso cardiaco; il glicoside elleboreina, capace di provocare vomito e diarrea.

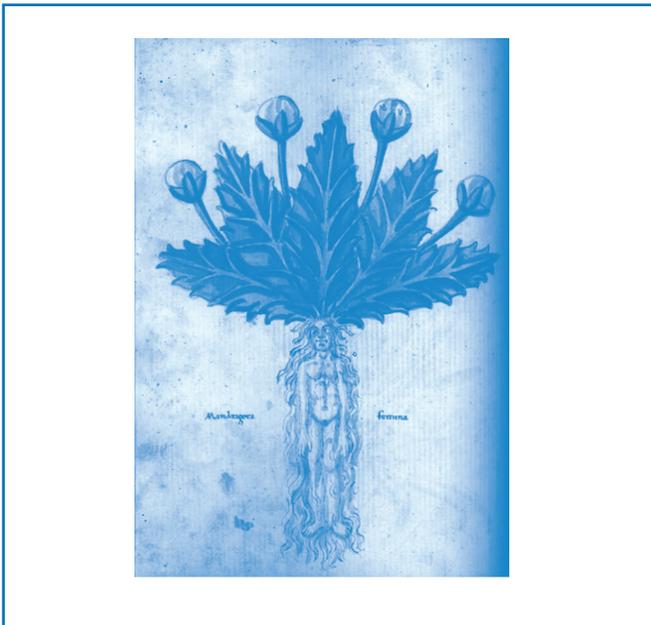


FIGURA DI COPERTINA

La figura, che raffigura la Mandragora femmina, proviene da un Erbario (Ric. 2174) del secolo XV, che contiene diversi disegni acquerellati di

scuola fiorentina e che è conservato nella Biblioteca Riccardiana di Firenze. La mandragora (*Mandragora officinarum*) è sicuramente la pianta "letteraria" per eccellenza. Fin dall'antichità e nella tradizione degli erboristi medioevali le vengono attribuiti poteri afrodisiaci. Nella Grecia classica, Ippocrate la consigliava in infuso per la cura della malinconia e nelle febbri quartane. Gli estratti della sua radice contengono alcaloidi del tropano, quali l'atropina e la scopolamina. A causa degli effetti tossici sul sistema nervoso centrale il suo impiego è stato circoscritto, in omeopatia, a rimedio per pazienti inquieti ed agitati, ma anche come antinfiammatorio per l'apparato digerente e osteoarticolare (reumatismi). Studi del passato dimostrano l'efficacia della tintura di mandragora per sedare tosse estenuanti come quelle derivanti dalla tubercolosi.

Nella grossa radice della mandragora gli erboristi medioevali riscontravano una rassomiglianza con l'anatomia maschile e, per tale motivo, gli attribuivano poteri magici contro la sterilità. A dire il vero Dioscoride, nel I secolo d.C., dice che ne esistono di due specie, una nera che si ritiene essere femmina e che produce frutti simili alle sorbe, ed un'altra bianca, che è il maschio e che ha frutti più grandi dell'altra.

Dei suoi poteri afrodisiaci c'è traccia ne *La Mandragola* di Machiavelli, con il vecchio ricco e credulone, la sua avvenente moglie Lucrezia e il di lei spasimante Callimaco. La mandragora compare nel libro della *Genesi* (30:14-30), sempre nell'intento di risolvere il problema della sterilità, a proposito del conflitto tra Rachele e Lia, mogli di Giacobbe. Lia, per rimanere incinta, si fa dare la mandragora dal figlio più giovane di Rachele. Della mandragora parla spesso anche Shakespeare. Nel periodo elisabettiano la mandragora viene utilizzata come anestetico chirurgico. Nell'*Enrico IV*, parte II, Shakespeare allude alla pericolosità della pianta facendo riferimento ad alcune delle credenze popolari sulla radice della mandragora; si dice, ad esempio, che emetta urla strazianti nel momento stesso in cui viene colta, e che provoca pazzia o morte a chi la sradica dal terreno: "E urla come quelle delle mandragore estirpate dalla terra, Che gli uomini, al solo ascoltarle, impazziscono".

In *Romeo e Giulietta* la mandragora diventa protagonista di un grande amore che fiorisce tra i giovanissimi rampolli di due potenti famiglie rivali della Verona medioevale. Giulietta prima di bere la pozione elenca tutti i suoi timori e le sue apprensioni per quest'erba. Dovrà bere questo potente narcotico, che la farà sembrare morta per quaranta ore e così poter liberamente vivere con Romeo fuori dalle porte di Verona. Come la storia finisce è noto: Romeo non conosceva le proprietà della mandragora!

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRAMITOB 300 mg/4 ml soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose da 4 ml contiene Tobramicina 300 mg. Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare. Soluzione limpida di colore da lievemente giallo a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Terapia prolungata dell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica, di età non inferiore ai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione BRAMITOB è solo per uso inalatorio e non va utilizzato per via parenterale. La dose consigliata per adulti e bambini è pari ad un contenitore monodose (300 mg) due volte al giorno (mattino e sera) per un periodo di 28 giorni. L'intervallo tra le due dosi deve essere il più vicino possibile alle 12 ore e comunque non inferiore alle 6 ore. Dopo 28 giorni di terapia i pazienti devono interrompere il trattamento con BRAMITOB per i 28 giorni successivi. Si deve rispettare il regime a cicli alterni (un ciclo di 28 giorni di terapia seguiti da 28 giorni di interruzione del trattamento). Il dosaggio non è stabilito in base al peso corporeo. È previsto che tutti i pazienti ricevano una fiala di BRAMITOB (300 mg di tobramicina) due volte al giorno. In studi clinici controllati, il trattamento con BRAMITOB a cicli alterni sopradescritto ha determinato miglioramento della funzionalità polmonare, con risultati che si mantengono al di sopra dei valori iniziali anche nel periodo di interruzione della terapia. Negli studi clinici con BRAMITOB non ci sono dati in pazienti di età inferiore ai 6 anni ed in pazienti infettati da colonie di *B. cepacia*. L'efficacia e la sicurezza di BRAMITOB non è stata studiata in pazienti con FEV₁ <40% o >80% del previsto. La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica. Il trattamento con BRAMITOB deve essere continuato su base ciclica fino a che il medico curante ritenga che il paziente tragga benefici dall'inclusione di BRAMITOB nel regime di trattamento. Nel caso in cui si presentasse un deterioramento clinico dello stato polmonare, si deve considerare l'opportunità di intervenire con una terapia anti-pseudomonale aggiuntiva. Studi clinici hanno dimostrato che risultati microbiologici indicanti resistenza al farmaco in vitro non precludono necessariamente un beneficio clinico per il paziente in termini di miglioramento della funzionalità polmonare.

Istruzioni per l'uso BRAMITOB è una soluzione acquosa sterile, priva di conservanti, non pirogena, contenente 75 mg/ml di tobramicina. Il contenitore monodose deve essere aperto immediatamente prima dell'uso; l'eventuale soluzione non utilizzata immediatamente non deve essere conservata per un riutilizzo, ma deve essere eliminata. La somministrazione di BRAMITOB va effettuata rispettando rigorosamente le norme igieniche generali. L'apparecchiatura usata deve essere pulita e funzionante; il nebulizzatore, di uso strettamente personale, va tenuto accuratamente pulito e deve essere regolarmente disinfettato.

Istruzioni per l'apertura del contenitore: 1) Flettere il contenitore monodose nelle due direzioni 2) Staccare il contenitore monodose dalla striscia prima sopra e poi al centro 3) Aprire il contenitore monodose ruotando l'aletta nel senso indicato dalla freccia 4) Esercitando una moderata pressione sulle pareti del contenitore monodose far uscire il medicinale e versarlo nell'ampolla del nebulizzatore. L'intero contenuto del contenitore monodose (300 mg) versato nel nebulizzatore va somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 10-15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile PARI LC PLUS con un compressore adeguato. Si considerano adeguati i compressori che, una volta attaccati ad un nebulizzatore PARI LC PLUS, emettono un flusso di 4-6 l/min e/o una contropressione di 110-217 kPa. BRAMITOB viene inalato mentre il paziente è seduto o in piedi e respira normalmente attraverso il boccaglio del nebulizzatore. Una molletta per il naso può aiutare il paziente a respirare attraverso la bocca. Il paziente deve continuare il proprio regime standard di fisioterapia respiratoria. L'uso di

broncodilatatori appropriati va continuato a seconda della necessità clinica. Nel caso in cui i pazienti ricevano diverse terapie respiratorie, se ne raccomanda l'assunzione nel seguente ordine: broncodilatatore, fisioterapia respiratoria, altri farmaci per via inalatoria ed infine BRAMITOB. BRAMITOB non deve essere miscelato con altri medicinali per uso inalatorio.

Istruzioni per la pulizia e la disinfezione del nebulizzatore

Terminata la nebulizzazione il nebulizzatore va smontato, i singoli pezzi (eccetto il tubo) vanno puliti accuratamente con acqua calda e detersivo liquido, risciacquati ed asciugati con un telo pulito, asciutto e privo di pelucchi. Per la disinfezione del nebulizzatore, da effettuarsi regolarmente, si consiglia di immergere le singole parti (eccetto il tubo), pulite come descritto sopra, in una soluzione di una parte di aceto e tre parti di acqua molto calda, per un'ora; poi risciacquare con acqua calda ed asciugare accuratamente con un telo pulito. Terminata la disinfezione, la soluzione di aceto va immediatamente eliminata. In alternativa la disinfezione può essere effettuata mediante bollitura in acqua per 10 minuti.

4.3 Controindicazioni La somministrazione di BRAMITOB è controindicata in tutti i pazienti con ipersensibilità accertata nei confronti di qualsiasi aminoglicoside.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze generali Per informazioni relative alla somministrazione nel corso della gravidanza e dell'allattamento vedi il paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento". BRAMITOB deve essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione renale accertata o sospetta, uditiva, vestibolare o neuromuscolare o con emottisi grave in atto.

Broncospasmo Il broncospasmo può insorgere in seguito a somministrazione di medicinali per via inalatoria ed è stato segnalato anche con tobramicina nebulizzata. La prima dose di BRAMITOB deve essere somministrata sotto controllo medico, usando un broncodilatatore pre-nebulizzazione, se questo fa già parte del trattamento in atto per il paziente. Il FEV₁ (volume espiratorio forzato) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione. Se vi è evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia in un paziente che non riceve un broncodilatatore, il trattamento deve essere ripetuto in un'altra occasione usando un broncodilatatore. L'insorgenza di broncospasmo in presenza di una terapia con broncodilatatore può indicare una reazione allergica. Se si sospetta una reazione allergica BRAMITOB deve essere sospeso. Il broncospasmo va trattato nel modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari BRAMITOB deve essere usato con grande cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari quali Parkinsonismo o altre condizioni caratterizzate da miastenia, inclusa la miastenia grave, poiché gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curariforme sulla funzione neuromuscolare.

Nefrotossicità Nonostante la nefrotossicità sia stata associata alla terapia con aminoglicosidi per via parenterale, non c'è stata evidenza di nefrotossicità negli studi clinici con BRAMITOB, considerata la ridotta esposizione sistemica. Il medicinale va comunque usato con cautela nei pazienti con accertata o sospetta disfunzione renale e devono essere controllate le concentrazioni sieriche di tobramicina. I pazienti con grave insufficienza renale non sono stati inclusi negli studi clinici. L'attuale prassi clinica prevede che sia valutata la funzionalità renale di base. La funzionalità renale deve inoltre essere rivalutata periodicamente controllando i livelli di urea e creatinina almeno ogni 6 cicli completi di terapia con BRAMITOB (180 giorni di trattamento con tobramicina per nebulizzazione). In caso di evidenza di nefrotossicità, la terapia con tobramicina deve essere interrotta fino a quando le concentrazioni sieriche minime di farmaco scendano al di sotto di 2 µg/ml. La terapia con BRAMITOB può essere poi ripresa a discrezione del medico. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con un aminoglicoside per via parenterale devono essere tenuti sotto stretto controllo, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Ototossicità In seguito all'uso di aminoglicosidi per via parenterale è stata riportata ototossicità che si è manifestata sia come tossicità uditiva (ipoacusia) che come tossicità vestibolare (vertigini, atassia o capogiri). Nel corso della terapia con BRAMITOB, nell'ambito di studi clinici controllati, sono stati osservati ipoacusia (0,5% dei casi) e vertigini (0,5% dei casi), di entità modesta e reversibili. Il medico deve considerare la possibilità che gli aminoglicosidi causino tossicità

vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con BRAMITOB. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con BRAMITOB. La comparsa di tinnito impone cautela, poichè si tratta di un sintomo di ototossicità. Se il paziente riferisce tinnito o perdita dell'udito nel corso della terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare l'opportunità di predisporre accertamenti audiologici. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con aminoglicosidi per via parenterale devono essere sottoposti a controlli clinici, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Emottisi L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di tobramicina inalatoria nei pazienti affetti da emottisi grave in atto è consentito solamente se i benefici connessi al trattamento sono considerati superiori ai rischi di indurre ulteriore emorragia.

Resistenza microbica Negli studi clinici, in alcuni pazienti trattati per via inalatoria con BRAMITOB è stato osservato un aumento delle Concentrazioni Minime Inibitorie (MICs) di aminoglicosidi per isolati di *P. aeruginosa* testati. Esiste un rischio teorico che i pazienti in trattamento con tobramicina nebulizzata possano sviluppare isolati di *P. aeruginosa* resistenti alla tobramicina per via endovenosa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nell'ambito degli studi clinici, i pazienti che hanno assunto tobramicina per via inalatoria contemporaneamente a mucolitici, β agonisti, corticosteroidi per via inalatoria ed altri antibiotici antipseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli del gruppo di controllo non trattato con tobramicina. L'uso concomitante e/o sequenziale di tobramicina per via inalatoria con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. Tobramicina per via inalatoria non deve essere somministrata contemporaneamente ad acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo. Altri medicinali che hanno dimostrato di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale sono: amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixina (rischio di aumentata nefrotossicità); composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità); anticolinesterasici, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

4.6 Gravidanza ed allattamento

BRAMITOB non deve essere utilizzato in corso di gravidanza e allattamento, a meno che i benefici per la madre non siano superiori ai rischi per il feto o il neonato.

Gravidanza Non esistono adeguati dati sull'uso di tobramicina somministrata tramite inalazione a donne gravide. Studi su animali non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedi paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Tuttavia gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (per esempio sordità congenita) quando alte concentrazioni sistemiche vengono raggiunte in una donna gravida. Se BRAMITOB viene usato nel corso della gravidanza, o se la paziente rimane incinta nel corso della terapia con BRAMITOB, è necessario informarla del rischio potenziale per il feto.

Allattamento La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno. Non si è a conoscenza se la somministrazione di tobramicina per via inalatoria determini concentrazioni nel siero sufficientemente elevate da consentire la rilevazione della tobramicina nel latte materno. A causa del pericolo potenziale di ototossicità e nefrotossicità connesso all'assunzione della tobramicina da parte dei bambini, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con BRAMITOB.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base delle reazioni avverse note, è da considerarsi improbabile la possibilità che BRAMITOB influenzi la capacità di guidare e usare macchine. Ciononostante, sia pure in casi molto rari, è possibile l'insorgenza di capogiri e/o vertigine. Di ciò dovrà tenere conto chi si accinge alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati sono stati segnalati eventi avversi, non necessariamente correlati al trattamento, in una percentuale di casi trattati con BRAMITOB non superiore a quella osservata nei casi trattati con placebo. Gli eventi più frequenti sono stati quelli relativi al sistema respiratorio (tosse, rantoli, dispnea,

aumentata espettorazione, riduzione del FEV₁). Sulla totalità degli eventi è stato dato un giudizio di correlazione positiva con il trattamento (reazioni avverse) nel 14,7% dei casi con BRAMITOB e nel 17,3% dei casi con placebo. Le reazioni avverse segnalate con BRAMITOB e con placebo nella sperimentazione clinica sono riportate di seguito. Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rare (>1/10.000, <1/1.000); molto rare (<1/10.000).

Con BRAMITOB: Infezioni e infestazioni Non comune: candidosi orale. **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare** Non comune: vertigini, ipoacusia. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino** Comune: dispnea, tosse, rantoli, aumentata espettorazione, raucedine, alterazioni della voce. Non comune: riduzione del FEV₁. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Comune: nausea. Non comune: ipersecrezione salivare, glossite. **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo** Non comune: rash. **Indagini diagnostiche** Non comune: aumento delle transaminasi.

Con Placebo: Infezioni e infestazioni Comune: candidosi orale. Non comune: bronchite. **Alterazioni del sistema nervoso** Comune: cefalea. **Alterazioni cardiache** Non comune: tachicardia. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino** Comune: dispnea, tosse, rantoli, aumentata espettorazione. Non comune: riduzione del FEV₁, raucedine. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Comune: nausea, ipersecrezione salivare, vomito. Non comune: diarrea. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione** Non comune: dolore al torace. **Indagini diagnostiche** Non comune: aumento delle transaminasi. Gli esami di laboratorio ed i test audiometrici, effettuati al fine di valutare possibili segni e sintomi di nefrotossicità o ototossicità, non hanno evidenziato differenze clinicamente significative tra BRAMITOB e placebo. È noto che l'utilizzo in terapia di tobramicina per via inalatoria può determinare la comparsa delle seguenti reazioni avverse: **Infezioni e infestazioni** Molto rara: infezione micotica, candidosi orale. **Alterazioni del sangue e sistema linfatico** Molto rara: linfadenopatia. **Alterazioni del metabolismo e della nutrizione** Rara: anoressia. **Alterazioni del sistema nervoso** Rara: capogiri, emicrania. Molto rara: sonnolenza. **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare** Rara: tinnito, perdita dell'udito. Molto rara: disturbi dell'orecchio, dolore all'orecchio. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino** Non comune: alterazione della voce, dispnea, aumento della tosse, faringite. Rara: broncospasmo, disturbi polmonari, aumento dell'escreato, emottisi, ridotta funzionalità polmonare, laringite, epistassi, rinite, asma. Molto rara: iperventilazione, ipossia, sinusite. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Rara: nausea, ulcerazioni alla bocca, vomito, perversione del gusto. Molto rara: diarrea. **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo** Rara: eruzioni cutanee. **Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo** Molto rara: dolore alla schiena. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione** Rara: dolore toracico, astenia, febbre, dolore. Molto rara: dolore addominale, malessere. Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati ad ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedi paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego").

4.9 Sovradosaggio

Per somministrazione inalatoria la tobramicina ha una ridotta biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine. In caso di ingestione accidentale di BRAMITOB, la tossicità è improbabile, poichè la tobramicina viene scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale integro. In caso di somministrazione per errore di BRAMITOB per via endovenosa è possibile che si presentino segni e sintomi di un sovradosaggio di tobramicina parenterale che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di capacità uditiva, difficoltà respiratoria e/o blocco neuromuscolare e danno renale. La tossicità acuta va trattata interrompendo immediatamente la somministrazione di BRAMITOB ed eseguendo esami di funzionalità renale. Le concentrazioni di tobramicina nel siero possono essere utili per controllare il sovradosaggio. In qualsiasi caso di sovradosaggio va considerata la possibilità di interazioni tra farmaci, con alterazioni della eliminazione di BRAMITOB o di altri medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Codice ATC: J01GB01

Proprietà generali La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. La sostanza agisce

principalmente interferendo con la sintesi delle proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. La tobramicina svolge un'azione battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle che svolgono un'azione inibitoria. La tobramicina è attiva principalmente nei confronti dei bacilli aerobi gram-negativi, mentre ha scarsa attività sui microrganismi anaerobi e sulla maggior parte dei batteri gram-positivi. La tobramicina è più attiva della gentamicina sullo *Pseudomonas aeruginosa* e su alcuni ceppi di *Proteus*; circa il 50% dei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* che sono resistenti alla gentamicina rimangono sensibili alla tobramicina. La tobramicina è risultata efficace nell'eradicare lo *Pseudomonas aeruginosa* anche per somministrazione locale per aerosol e per instillazione intratracheale, in modelli sperimentali di polmonite nella cavia e di infezione polmonare cronica nel ratto. Per somministrazione aerosolica all'uomo, i valori di MIC della tobramicina sono notevolmente superiori a quelli noti per somministrazione parenterale, a causa dell'effetto inibitorio locale esercitato dall'escreato di pazienti affetti da fibrosi cistica nei confronti dell'attività biologica dell'antibiotico aminoglicosidico somministrato per nebulizzazione. Tuttavia, negli studi controllati effettuati con BRAMITOB, le concentrazioni di tobramicina raggiunte nell'escreato sono risultate adeguate per determinare l'eradicazione dello *Pseudomonas aeruginosa* nel 30% e oltre dei pazienti trattati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Per via parenterale è necessario somministrare dosi elevate di tobramicina affinché si raggiungano nell'escreato concentrazioni inibitorie sullo *Pseudomonas aeruginosa*, con il rischio di reazioni avverse sistemiche. Per via inalatoria è possibile invece somministrare concentrazioni adeguate di tobramicina direttamente a livello endobronchiale, riducendo l'esposizione sistemica e di conseguenza il rischio di ototossicità e nefrotossicità. Per somministrazione inalatoria di 300 mg di BRAMITOB a pazienti con fibrosi cistica, si raggiunge nell'escreato una concentrazione massima di 1289 mcg/g dopo circa 30 minuti, mentre nel plasma si raggiunge una concentrazione massima pari a 758 ng/ml dopo circa 1,5 ore; i livelli plasmatici si riducono con andamento mono-esponenziale, con una emivita di eliminazione terminale di 4,5 ore. L'eliminazione della quota assorbita in circolo avviene per filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Gli studi preclinici hanno dimostrato che la somministrazione di tobramicina per via sistemica è correlata a segni e sintomi di nefrotossicità ed ototossicità. Negli studi di tossicità per dose ripetuta, gli organi bersaglio sono i reni e le funzioni vestibolari/cocleari. In generale, la tossicità si vede a livelli sistemici di tobramicina più elevati rispetto a quelli raggiungibili alle dosi utilizzate in terapia per via inalatoria. In studi preclinici, la somministrazione prolungata di tobramicina per via inalatoria ha determinato modesti segni di irritazione a livello del tratto respiratorio, non specifici e completamente reversibili, e segni di tossicità renale, reversibili alla sospensione del trattamento, evidenti alle dosi più alte. Non sono stati effettuati studi di tossicologia riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria, ma la somministrazione sottocute durante l'organogenesi e nella prima fase dello sviluppo fetale di dosi fino a 100 mg/Kg/die, nel ratto, non si è rivelata teratogena. Nel coniglio dosi di 20-40 mg/Kg s.c. hanno provocato tossicità materna e aborti, ma senza evidenza di effetti teratogeni. Tenendo conto dei dati disponibili sugli animali non si può escludere un rischio di tossicità (ototossicità) a livelli di esposizione prenatale. In diversi test in vitro e in vivo la tobramicina non è risultata mutagena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e idrossido di sodio per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità BRAMITOB non deve essere diluito o miscelato nel nebulizzatore con nessun altro medicinale.

6.3 Periodo di validità 2 anni. Il contenuto dell'intero contenitore monodose va utilizzato immediatamente dopo la sua apertura (vedi paragrafo 4.2 "Istruzioni per l'uso"). Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione Conservare tra +2 e +8° C (in frigorifero). Conservare nel contenitore originale. Una volta tolte dal frigorifero, le buste contenenti BRAMITOB possono essere

conservate (intatte o aperte) fino a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi. La soluzione del contenitore monodose di BRAMITOB è normalmente di colore da lievemente giallo a giallo; si potrebbero osservare alcune variazioni di colore che non indicano una perdita di attività del medicinale se lo stesso è conservato in modo corretto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore BRAMITOB viene fornito in contenitori monodose da 4 ml di polietilene, in buste sigillate contenenti ciascuna 4 contenitori monodose. Astucci da 16, 28 e 56 contenitori monodose. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso Vedi par. 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo 26/A - PARMA

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

16 contenitori monodose: 036646014 - 28 contenitori monodose: 036646026 - 56 contenitori monodose: 036646038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE:

23 Marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non soggetto.

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile o in ambito extra-ospedaliero, secondo le disposizioni delle regioni e delle province autonome.

CHI
SOFFRE
DI FIBROSI
CISTICA
HA BISOGNO
DI UN
SOSTEGNO
CONTINUO.

CHIESI
SARÀ SEMPRE
AL VOSTRO FIANCO.