

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Opinioni

La ricerca clinica: il punto di vista dei pazienti e dei loro genitori

Dibattito pro/con

In quali situazioni è indicato proporre una supplementazione calorica invasiva attraverso una gastrostomia percutanea per via endoscopica (PEG)?

Saper fare

L'aspirato ipofaringeo nei soggetti non espettoranti

Casi clinici

Iconografia

Diverticolite di Merkel

Bioetica

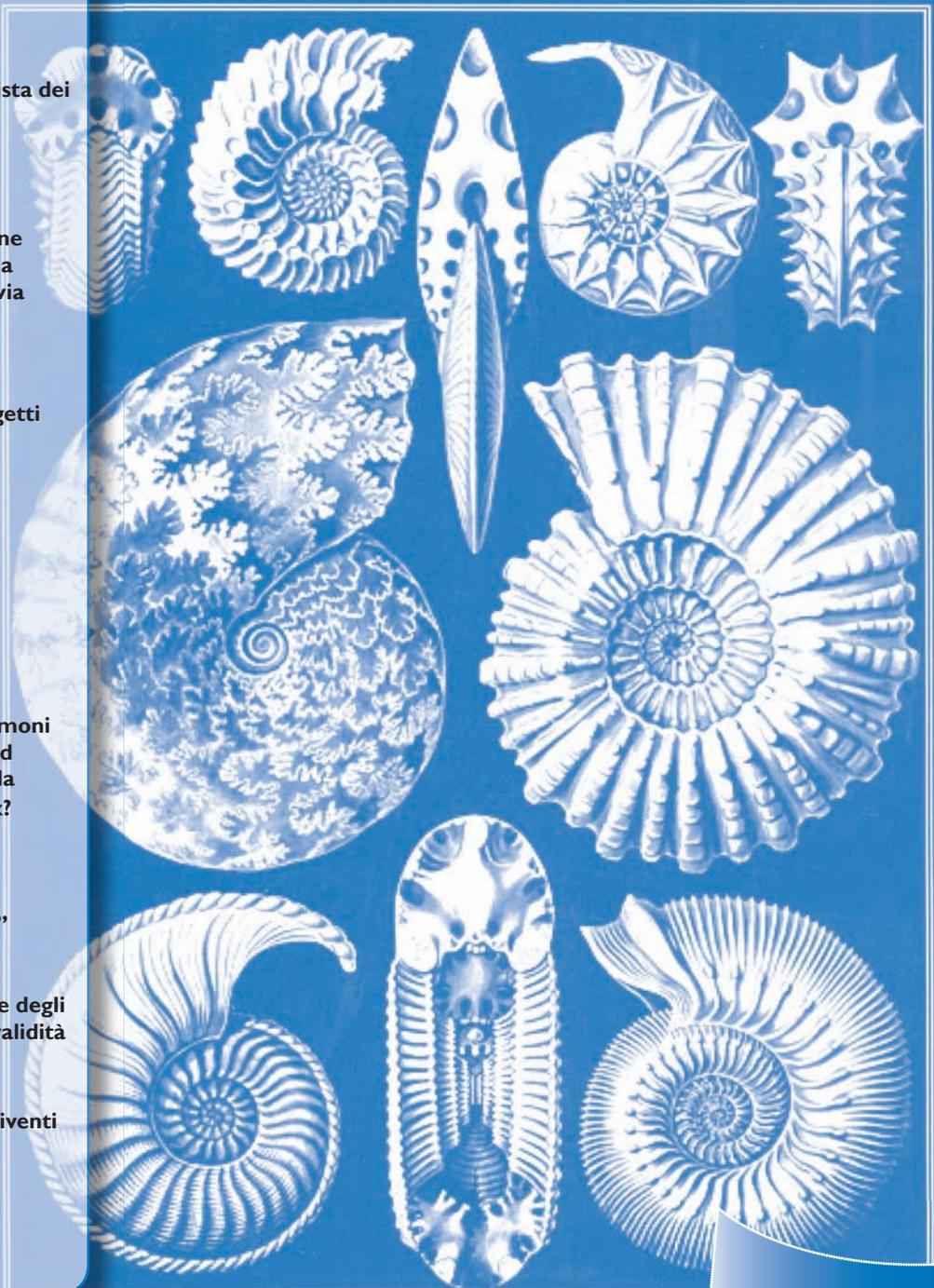
Il caso della signora L. H.: è appropriato il trapianto di polmoni in pazienti con fibrosi cistica ed infezione polmonare cronica da *Burkholderia cepacia complex*?

Medicina delle evidenze

"Randomized controlled trials" (RCT): cosa sono e come interpretarli in maniera critica – I parte: caratteristiche degli RCT e valutazione della loro validità

Medicina cultura ed arte

L'evoluzione degli organismi viventi nelle immagini della scienza



Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriali

La ricerca clinica: eleggibilità e reclutamento

R. Buzzetti

Pag. 31

Opinioni

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

La ricerca clinica: il punto di vista dei pazienti e dei loro genitori

Pag. 33

Dibattito pro/con

In quali situazioni è indicato proporre una supplementazione calorica invasiva attraverso una gastrostomia percutanea per via endoscopica (PEG)?

Pag. 37

V. Lucidi, Roma

G. Magazzù, Messina

Saper fare

L'aspirato ipofaringeo nei soggetti non espettoranti

Pag. 41

C. Tartali, G. Amenta, Verona

Casi clinici

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

Caso 3

Pag. 46

Iconografia

Diverticolite di Merkel

Pag. 47

Bioetica

A cura di P. Funghi

Il caso della signora L. H.: è appropriato il trapianto di polmoni in pazienti con fibrosi cistica ed infezione polmonare cronica da Burkholderia cepacia complex?

Pag. 48

Medicina delle evidenze

A cura di G. Vieni

"Randomized controlled trials" (RCT): cosa sono e come interpretarli in maniera critica – I parte: caratteristiche degli RCT e valutazione della loro validità

Pag. 56

Novità della SIFC

Area tematica di Diagnosi e Screening: le idee sul tappeto

M. Seia, Milano

Pag. 60

Medicina cultura ed arte

A cura di M. Conese

L'evoluzione degli organismi viventi nelle immagini della scienza

Pag. 62

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

Giuseppe 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





La ricerca clinica: eleggibilità e reclutamento

Un quesito che spesso ricorre tra i ricercatori riguarda quali caratteristiche debba avere un soggetto portatore di una patologia, ad esempio la fibrosi cistica, per partecipare a uno studio clinico sperimentale. In altre parole, le regole che governano l'eleggibilità dei pazienti e il loro reclutamento. Io preferisco rovesciare i termini della questione, e chiedermi quali caratteristiche debba avere uno studio clinico per meritarsi l'adesione dei nostri pazienti...

Uno studio (trial) è sempre il crocicchio dove si incontrano gli interessi di almeno tre attori: i pazienti, i ricercatori e gli sponsor. Ora, con tutto il rispetto per i legittimi interessi dei ricercatori (scoprire nuove verità e nuove terapie, aumentare il proprio prestigio) e degli sponsor (realizzare un profitto dalla scoperta e dalla commercializzazione di una nuova terapia), credo che gli unici interessi veri, quelli con la "i" maiuscola, siano quelli dei pazienti. I pazienti hanno una serie di diritti, nei confronti della ricerca, che incredibilmente vengono dimenticati, e che dunque è bene ogni tanto ricordare, anche se, per qualcuno, trattasi di cose già dette e ripetute tante volte.

C'è innanzitutto il diritto ad avere una ricerca che si occupi di aspetti **rilevanti**, e non sia invece mirata su questioni futili; che parta da obiettivi chiari e non confusi. Quanto invece sono differenti le graduatorie dei bisogni da una parte, dell'offerta dall'altra! Gravi patologie senza studi, perché rare, o di poco interesse per la "grande distribuzione", ed in compenso studi inutili su farmaci "fotocopia", fatti solo per orientare il mercato.

Vi sono poi gli aspetti legati alla buona **metodologia**, apparentemente tecnici, ma che si confondono con istanze etiche: non è etico fare uno studio tecnicamente scarso

E lo studio ben fatto ha le sue regole precise, che proverò a rivisitare brevemente.

Il principio di **incertezza** sta alla base della sperimentazione. NON è lecito sperimentare ciò per cui NON siamo incerti: se so, con buona dose di "certezza" che una terapia è efficace, devo immediatamente applicarla, non è più tempo di sperimentarla. Ma viene anche da dire, forzando un poco i termini, che NON è lecito NON sperimentare ciò su cui siamo invece incerti. Sotto questa luce, la sperimentazione, lungi dall'essere quella cosa ignobile e inumana che qualcuno tratteggia ("ci usano come cavie") diviene anzi un mezzo irrinunciabile per stabilire la verità, e in fondo una tutela per i pazienti. Senza di essa infatti la pratica della medicina diventerebbe una "sperimentazione" continua; le virgolette indicano, ironicamente, il senso deterioro dello sperimentare, cioè i tentativi incontrollati e sregolati, privati della saggezza del metodo e svenduti all'improvvisazione, dunque in ultima analisi pericolosi.

"**Primum non nocere**" dicevano gli antichi. E questo, appunto, è un altro sacro principio, che nel mondo della

sperimentazione si traduce, ad esempio, nel fatto che il gruppo di controllo riceva la miglior terapia disponibile al momento secondo lo stato dell'arte. Se so che un antibiotico funziona e fa parte della "usual care", volendo sperimentarne uno nuovo che forse sarà migliore, dovrò somministrare a un gruppo di pazienti il nuovo farmaco e a un altro gruppo (il gruppo di controllo, appunto) quello vecchio. Soltanto nei casi in cui non esista alcuna terapia efficace sarà eticamente ammissibile la somministrazione del nulla (o di un placebo) al gruppo di controllo.

Ancora a proposito degli aspetti tecnici, sono principalmente due le "marce in più" che uno studio sperimentale mette in campo rispetto a uno studio basato sulla sola osservazione: la randomizzazione e la cecità. In sintesi, lo schema di base di un trial clinico randomizzato è caratterizzato dalle seguenti fasi:

A) si individua un campione di pazienti da un gruppo più ampio, idealmente l'intera popolazione dei pazienti con la malattia in esame. I pazienti campionati vengono selezionati secondo i criteri prefissati di inclusione ed esclusione nel trial (eleggibilità).

B) I soggetti che hanno formalizzato la loro adesione (aderenti), vengono divisi in due o più gruppi attraverso un procedimento del tutto casuale: la **randomizzazione**. Questa ha il grande vantaggio di rendere abbastanza simili i due gruppi per loro caratteristiche, soprattutto per i fattori prognostici e di risposta alla terapia in esame, sia quelli noti e misurabili, che quelli ignoti e non valutabili.

C) I due gruppi vengono quindi sottoposti apparentemente allo stesso tipo di intervento; uno però assume il trattamento in esame (sperimentale) l'altro il trattamento di riferimento. Quando possibile, i due trattamenti sono indistinguibili (**cecità**), e sono pertanto contrassegnati da codici segreti non identificabili. Possibilmente né i medici, né i pazienti sono a conoscenza di quale gruppo sta prendendo il trattamento sperimentale e quale quello di controllo. I due gruppi di pazienti vengono poi sottoposti a interventi ulteriori, se necessario, e a controlli in modo assolutamente identico.

Appare chiaro da quanto detto come lo svolgimento di uno studio sperimentale assomigli molto a un gioco, in cui si estrae a sorte il trattamento che ogni partecipante deve ricevere, e in cui ogni partecipante, quando assumerà la terapia, non saprà se si tratterà del sospirato rimedio (di cui lo studio spera di dimostrare l'efficacia) o una cosa finta, che sembra qualcosa di attivo ma non lo è. E' del tutto evidente quanto poco opportuno appaia questo "gioco" agli occhi di

chi vi partecipa non per gioco appunto, ma in quanto affetto da patologie gravi e invalidanti, e dunque di giocare non ha proprio nessuna voglia. Una roulette russa all'incontrario: speriamo di uscirne guarito. Oltre che di giovare alla causa della scienza, dunque dei tanti malati come me che un giorno forse mi ringrazieranno (?) per aver "fatto da cavia", contribuendo alla messa a punto di interventi poi largamente utilizzati nella pratica quotidiana.

Per tutti i motivi rapidamente e affrettatamente passati in rassegna, appare assolutamente irrinunciabile che la sperimentazione clinica ottenga il **consenso** delle persone e della comunità. Delle persone, che dovranno "stare al gioco" e dunque conoscere in anticipo le regole, e tra queste, come detto, il fatto che si sorteggerà per loro un trattamento senza che possano capire quale sia. Della comunità, in quanto solo attraverso la partecipazione della comunità alle scelte strategiche, la "scienza" dovrebbe fare i suoi passi avanti. Per questo motivo sarebbe importante che l'adesione alla sperimentazione non fosse richiesta nel momento critico della malattia, in cui la mente è obnubilata e qualsiasi consenso difficilmente è del tutto cosciente e libero, ma partisse da lontano, dai banchi delle scuole superiori, dalla cultura condivisa.

Per terminare, alcuni aforismi, semplici, ma non banali.

- Non fare ricerca "per non essere da meno"

- Non raccogliere dati "perché un giorno serviranno"
- Non aderire supinamente alla ricerca altrui
- Non lanciare ricerche senza chiari obiettivi
- Non lanciare ricerche senza la giusta organizzazione
- Non dividere la ricerca dalla pratica
- Non dividere la ricerca dalla formazione
- Non rinunciare a comprendere il linguaggio del metodo

... e alcune domande-chiave

- Ce n'è veramente bisogno?
- Ne vale la pena?
- Costa troppo?
- Sarà applicabile?
- Ci saranno rischi?
- Sottoporrei una persona a me cara o me stesso a questa ricerca?

Non ho parlato, e me rendo conto ora, di fibrosi cistica. Ma i pazienti FC sono poi così diversi dagli altri?

R. Buzzetti

*Membro del Comitato di Consulenza Scientifica della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica
(robuzze@gmail.com)*

Riferimenti bibliografici:

1. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317:141-145
2. Hill AB. Medical ethics and controlled trial. *BMJ* 1963; 1:1043-1049
3. Pagliaro L. Randomized Clinical Trial: formal and essential rules. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1994; 8:88-94
4. Rappaport E. Limiti degli studi clinici, in: La sperimentazione clinica. Principi fondamentali. Roma: *Il Pensiero Scientifico Editore*; 1998

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



La ricerca clinica: il punto di vista dei pazienti e dei loro genitori

Proseguiamo la riflessione sulla ricerca clinica proponendo il punto di vista dei pazienti e dei loro genitori. O meglio, di 7 pazienti adulti e di 3 genitori. Il nostro intento è di spostare il punto di osservazione da quello degli operatori sanitari a quello di coloro che usufruiscono dei prodotti della ricerca: questo diverso punto di vista è molto importante, come l'Editoriale di R. Buzzetti sottolinea. Probabilmente dovremmo cercare in futuro di conoscere meglio e con mezzi adeguati il punto di vista degli utenti sull'attività di ricerca, per non dover stupirci della difficoltà ad arruolare pazienti nei progetti di ricerca, dell'esistenza di progetti di ricerca poco "utili" ai malati ed a volte di una "certa diffidenza" nei confronti della ricerca, che ha radici lontane. Questo nostro iniziale spunto di riflessione, potrà-dovrà domani avere seguiti importanti nel dialogo con i pazienti, nel miglioramento della nostra capacità di comunicare, nella coerenza della nostra progettualità.

1) Dall'identificazione di un nuovo farmaco alla sua autorizzazione per la commercializzazione possono passare 10 anni. Commenta questi tempi della ricerca.

Credo che 10 anni siano davvero troppi per chi come noi vive cambiamenti dello stato di salute giorno per giorno. Spesso i farmaci arrivano troppo tardi purtroppo! **(Daniele)**

Per una persona non malata dieci anni sono irrilevanti, per me sono invece tanti (penso a come stavo dieci anni fa). Se penso che i tempi della ricerca si allungano per una nostra "non collaborazione" mi fa rabbia; personalmente sarei inizialmente scettica ma potendo avere tutte le spiegazioni da parte dei medici che mi seguono darei l'ok. **(Francesca)**

Credo siano necessari, come paziente vorrei le cose in tempi brevi ma sicuramente i ricercatori per la sicurezza e la certezza dell'efficacia del farmaco hanno bisogno di questi tempi. (Gianni)

Ritengo che, sebbene siano tempi molto lunghi, siano giustificati al fine di garantire maggior sicurezza possibile sull'uso del farmaco stesso. **(Clara)**

Mi viene da pensare che a me personalmente non serva più ma che va bene ai più piccoli. Non capisco se i tempi così lunghi siano dovuti al fatto che manchino le risorse umane o se i problemi siano di altro genere. Mi chiedo una volta che il farmaco è stato trovato, perché è così lunga l'attesa; secondo me ci sono anche problemi burocratici/economici e forse poco interesse. **(Marianna)**

Commentare questi tempi di ricerca a primo impatto è demoralizzante. Ho sempre saputo che i tempi di ricerca sono molto lunghi, ma ho sempre avuto la convinzione che nel mio

piccolo devo cercare di andare avanti con grinta e fiducia negli studi e nella ricerca. Poi se si vede la cosa come aiuto anche per gli altri ben venga, anche questo fa parte delle soddisfazioni della vita. Parlando di me, comunque, ricordo che 15 anni fa si commentavano le stesse novità della ricerca di oggi. Apparentemente questo può sembrare demoralizzante, quasi difficile da comprendere. Di certo sono cambiate tante cose nelle mie terapie e quindi non posso dire di non aver usufruito dei risultati della ricerca su nuovi farmaci, ad esempio. **(Piero)**

Dieci anni sono probabilmente necessari, io ho la consapevolezza che non beneficerò della maggior parte delle sperimentazioni che stanno partendo ora. **(Marta)**

Ci sembrano tempi troppo lunghi, ma lo stesso è stato fatto per i farmaci che adesso utilizziamo, e quindi ci rendiamo conto che sono tempi necessari. **(Genitore 1)**

Dieci anni di attesa dalla scoperta alla commercializzazione, sono troppi per chi è affetto da FC, restando questi i tempi, sono vanificati gli sforzi dei ricercatori e sono deluse le aspettative dei pazienti che lottano contro il tempo. **(Genitore 2)**

Se sono impiegati solo per la valutazione dell'efficacia e non tossicità di un farmaco sul paziente, mi sembrano spesi bene: meglio essere certi di non provocare danni nel tentativo di risolvere un problema. (Genitore 3)

2) Consultando un sito web autorevole (www.clinicaltrials.gov), dove sono registrati i progetti di ricerca in corso sulla fibrosi cistica in tutto il mondo, è emerso che vi sono 122 progetti che stanno attivamente reclutando pazienti. Se consideriamo solo le ricerche, che prevedono

un intervento farmacologico e che sono state avviate dopo il 1/1/2007 (n° 61), metà richiede un reclutamento maggiore di 40 pazienti ed il totale di pazienti da reclutare è di 4600 pazienti. Nel valutare questi dati occorre considerare che un numero almeno equivalente di progetti di ricerca non è registrato nel sito web citato. a) Come valuti l'entità dell'impegno attuale per la ricerca sulla fibrosi cistica?; b) come valuti che il numero di pazienti da reclutare è molto alto, circa equivalente a tutti i pazienti con fibrosi cistica italiani?

Sono convinto che l'impegno dei ricercatori sui progetti a favore della fc sia più che sufficiente. Confido molto nella ricerca e nei miei 26 anni di cambiamenti e sperimentazioni ne ho vissute un bel po'. E' vero che il numero di pazienti da reclutare è alto ma credo sia necessario viste le tante mutazioni fc e vista la varietà di manifestazioni che può avere la malattia a seconda del paziente. **(Daniele)**

Sulla carta questi numeri e tutto quest'impegno mi rendono molto felice, mi chiedo quanti saranno realmente portati a termine e con che tempi. Mi ha stupito positivamente il numero di progetti, ma l'entusiasmo è frenato dalla domanda: "quanto tempo ci vorrà?". Più che stupirmi il numero totale di pazienti necessari, mi ha stupito pensare a quanti ne siamo in Italia e nel mondo. **(Francesca)**

a) Mi sembra un impegno importante, dà l'idea di un buon coinvolgimento dei ricercatori in FC. b) Vedo questo come un fatto positivo, è un segnale che c'è bisogno di tutti per portare la ricerca a dei risultati. (Gianni)

L'incidenza della patologia è più bassa in Italia rispetto ad altri paesi, soprattutto quelli anglosassoni. I pazienti richiesti per una sperimentazione sono sempre un tot. In Italia questo tot corrisponde alla quasi totalità dei malati, ma la sperimentazione su un numero elevato di casi conferisce maggiore affidabilità alla ricerca. **(Clara)**

Secondo me troppi pazienti da reclutare, se un farmaco è efficace, anche solo per un paziente, dovrebbe essere disponibile. Forse il numero totale di progetti mi spaventa perché, secondo me, rallenta i risultati. Il numero totale di pazienti è troppo alto, sono convinta che sarebbero sufficienti meno pazienti. **(Marianna)**

Rispetto a questo argomento ho tantissime idee confuse. Quello che so è che la fibrosi cistica è una patologia che ha vastissime caratteristiche diverse tra loro. So che ricercare sulla fibrosi cistica è difficile proprio per la diversità delle casistiche e caratteristiche, quindi non mi spaventa il numero dei pazienti da reclutare necessari alla sperimentazione. Non so dare una risposta più precisa, so solo che apprezzo molto lo sforzo di coloro che si impegnano nella ricerca, perché pur avendo un oceano davanti, non si scoraggiano e continuano ad andare avanti. **(Piero)**

Considerando questi dati mi sorge spontanea una domanda: quante di queste ricerche sono dei "doppioni"? Quante puntano allo stesso risultato o vogliono confermare dati già esistenti? Credo che solo questo basterebbe a far scen-

dere il numero dei pazienti necessari alla ricerca. **(Marta)**

I progetti sono tanti, questo ci dà fiducia sui possibili risultati. Il numero così alto di pazienti ci fa pensare al numero alto di progetti che ci sono in corso. **(Genitore 1)**

In qualità di genitore non sono la più qualificata a valutare l'entità dell'impegno attuale per la ricerca, poiché per me non sarà mai sufficiente. Forse con una più equa distribuzione delle risorse economiche ed umane, la strada sarebbe spianata. Il numero elevato di pazienti da reclutare è opportuno viste le diverse colonizzazioni presenti, che richiedono uno studio selettivo. **(Genitore 2)**

a) Mi sembra abbastanza buono. b) Forse il numero sembra enorme, ma fc ha un numero inferiore di malati rispetto ad altre patologie più comuni; per avere risposte attendibili penso sia necessario avere un bacino di pazienti che collaborano di una certa consistenza. (Genitore 3)

3) Qual sono gli obiettivi prioritari che deve perseguire la ricerca per la fibrosi cistica?

Gli obiettivi sono secondo me: trovare il modo di portare al minimo se non inibire totalmente i sintomi e le manifestazioni della malattia stessa. Capire come sconfiggerla al nascere. Un po' quello che sta succedendo con la selezione degli ovuli e del seme. **(Daniele)**

A questa domanda ho pensato più volte; sono sempre stata dell'idea che la terapia genica sia la strada da seguire in maniera prioritaria. L'ho pensata anche come idea possibile per me, fino a che le mie condizioni non sono peggiorate (attualmente sono in lista per trapianto). Penso che perseguire il benessere del paziente il più possibile, sia l'obiettivo prioritario. La terapia ideale? Comoda ed efficace. **(Francesca)**

Il principale anche se ovvio è guarire la malattia. Migliorare la qualità e la quantità di vita dei pazienti. (Gianni)

Dovrebbe mirare a migliorare la qualità di vita e ad allungare l'aspettativa di vita dei pazienti. **(Clara)**

Obiettivi principali della ricerca dovrebbero essere farmaci che blocchino l'evoluzione della patologia e che assicurino una buona qualità della vita. Non pretendo la guarigione perché per me guarire significa essere sana. Sono adulta e quindi so che per me non avrebbe molto senso una terapia "miracolosa". **(Marianna)**

Migliorare la qualità di vita del paziente di fibrosi cistica che è costretto a vivere in simbiosi con terapie e medicinali che a volte provocano danni ad altri organi. **(Piero)**

Penso che gli obiettivi principali debbano puntare a migliorare le condizioni di vita, riducendo i tempi di fisioterapia quotidiana e diminuendo la frequenza delle infezioni respiratorie. Gestire in modo meno stressante e più stabile la ma-

lattia sarebbe, a mio avviso, già un notevole successo. **(Marta)**

Cercare di arrivare a concentrarsi su poche terapie ma efficaci. **(Genitore 1)**

L'obiettivo principale che deve perseguire la ricerca è rallentare o meglio arrestare la degenerazione degli organi interessati. **(Genitore 2)**

Trovare il farmaco che guarisce. Trovare farmaci che migliorino la qualità di vita dei pazienti. Vista l'aumentata resistenza dei batteri agli antibiotici, individuare nuove molecole efficaci. (Genitore 3)

4) *La ricerca clinica comporta l'uso di un "placebo", una sostanza inerte, che non produce effetti negativi ma nemmeno positivi. Solo confrontando un nuovo farmaco con il placebo si possono ricavare informazioni attendibili sulla sua efficacia e la sua sicurezza. Chi viene arruolato, e spesso anche il medico che coordina la ricerca e quello che ha in cura il paziente arruolato, non conoscono se ad un dato paziente viene somministrato il farmaco attivo o il "placebo". Ciò potrebbe rappresentare un ostacolo all'arruolamento? Quali altri motivi potrebbero trattenerti dall'accettare di essere arruolato in un progetto di ricerca?*

Ho sempre trovato molto stimolante l'idea di partecipare ad un progetto di ricerca e l'ho anche fatto un po' di volte. L'utilizzo del placebo penso sia del tutto giustificato e non mi spaventa. Per quanto mi riguarda l'unico ostacolo alla sperimentazione è sempre stata solo la soglia del dolore. Non parteciperei a sperimentazioni che dovessero richiedere interventi chirurgici, impianti etc. Credo che in questi casi sia fondamentale il medico che ci segue. Bisogna che il medico valuti bene insieme al paziente la situazione clinica e quella psicologica del paziente stesso e la decisione va presa insieme sempre! **(Daniele)**

Non mi ostacolerebbe l'utilizzo del placebo; mi rendo conto che nella ricerca è importante anche questo, e soprattutto mi proietterei per il futuro, arrivare al farmaco disponibile. Una cosa discriminante sarebbe il coinvolgimento di altre persone (genitori), anche solo la loro presenza. Mi peserebbe dare ulteriori preoccupazioni ai miei genitori; se sono solo io a decidere allora non avrei problemi. **(Francesca)**

a) Personalmente no, è necessario anche questo per avere delle risposte sull'efficacia e sicurezza dei farmaci. b) Non essere in grado di rispettare l'impegno di aderire scrupolosamente allo studio, partecipare in modo superficiale può essere la causa di una ricerca con scarsa validità. (Gianni)

Ciò che potrebbe comportare un ostacolo all'arruolamento è sia la possibilità di essere curata con un "placebo", a maggior ragione se neanche il medico responsabile ne è a conoscenza, sia quindi quella di interrompere, seppur per un periodo di tempo circoscritto, le cure abituali, con il rischio che ciò comporti un peggioramento dei sintomi. **(Clara)**

Il placebo mi darebbe l'idea del "tempo perso". Non ne vedo l'utilità. Un altro motivo che mi frenerebbe nell'aderire ad un progetto è il mancato riconoscimento del fatto di aver accettato. Non un riconoscimento economico, ma un riconoscimento da parte dei medici e degli altri pazienti. Un motivo di dubbio a partecipare è l'eventuale scarsa fiducia nel medico che me lo propone. **(Marianna)**

Ero già al corrente di questo rischio. Purtroppo tante volte facciamo uso di farmaci che non rispondono bene nonostante risposte positive all'antibiogramma. Spesso siamo costretti a sopportare somministrazioni di cortisone elevate che di certo con il passare del tempo recano danni a tanti organi. Con il passare del tempo molti antibiotici non sono più efficaci e nella somministrazione non danno più gli effetti desiderati. Tutto questo lo dico per specificare che non mi fermerei davanti all'arruolamento in un progetto di ricerca pur essendo consapevole della modalità di sperimentazione, e cioè che come alcuni corrono il rischio di subire gli effetti di avere sostanze sul proprio organismo altri corrono il rischio di non subire alcun trattamento assumendo sostanza placebo. **(Piero)**

Il placebo non rappresenta per me un ostacolo all'arruolamento. L'unica cosa che mi potrebbe trattenere è la non accettazione di un ulteriore dolore fisico, laddove determinati test lo richiedano. **(Marta)**

L'utilizzo del placebo ci ostacola un po' nella risposta, ma: (padre) non direi di no; (madre) sarei più scettica nel dire di sì. L'idea che mia figlia possa essere una "cavia" o che il farmaco possa avere effetti dannosi ci ostacola un po' nell'aderire ad un progetto di ricerca. Non è da trascurare inoltre, anche il pensiero della pressione dei continui controlli previsti dalla sperimentazione. **(Genitore 1)**

L'unico motivo che potrebbe trattenermi dall'accettare di essere arruolato in un progetto di ricerca è l'omissione dei dati in possesso dei medici, sulla tossicità del farmaco sperimentale. **(Genitore 2)**

a) No. b) Principalmente il timore di alterare, magari in modo irreversibile, una situazione di salute stabile. (Genitore 3)

5) *Quali sono i fattori che potrebbero invece facilitare il tuo arruolamento in un progetto di ricerca?*

La facilità di assunzione di un nuovo farmaco (ad esempio via aerosolica, compresse e/o polvere secca). **(Daniele)**

Sono condizionata da eventuali pareri positivi; mi connetterei al forum della FC per vedere se qualcun altro lo fa e cosa ne pensa. Non sono spinta a partecipare solo pensando che potrebbe essere positiva per me. Ho bisogno del parere degli altri. **(Francesca)**

Sapere che è una molecola che porta dei benefici con una buona certezza e sicurezza. (Gianni)

Ciò che potrebbe incentivare la mia partecipazione ad un progetto di ricerca è sicuramente una ricompensa in denaro. **(Clara)**

Sarei più motivata se potessi avere delle formule “facilitanti” di assenza dal lavoro. Spiegazioni convincenti da parte del medico che me lo propone e la speranza in un traguardo importante della ricerca. **(Marianna)**

Un fattore che potrebbe facilitare il mio arruolamento in un progetto di ricerca è sicuramente l’idea di poter lavorare insieme ad uno staff di esperti, mettermi a disposizione e nello stesso tempo imparare e capire tantissime nuove cose. Perché no? **(Piero)**

Un ulteriore fattore che mi potrebbe aiutare ad accettare l’arruolamento è la conoscenza della ricerca proposta e la sua importanza. Io sono favorevole all’arruolamento poiché mi ritengo in parte figlia della ricerca. Ora ho 29 anni, ma quando sono nata le aspettative di vita erano di 10 anni appena. I miei genitori non hanno mai mollato e qualcun altro ha creduto insieme a loro... **(Marta)**

Il fattore che ci può decisamente convincere è la comunicazione/spiegazione da parte del medico. Inoltre vorremmo la certezza che il farmaco sperimentato fosse veramente efficace. **(Genitore 1)**

Il fattore che potrebbe facilitare il mio arruolamento è legato ai possibili benefici del farmaco nel tempo, e all’estensione dell’età media di vita. **(Genitore 2)**

La fiducia nella persona che me lo propone, la sua chiarezza nell’espone vantaggi e svantaggi. (Genitore 3)

6) Forse non ti senti sufficientemente informato sui progetti di ricerca in corso nel tuo Centro, in Italia e nel mondo. Se è vero, cosa possono fare gli operatori sanitari per informarti sui progetti in corso?

Ho grande fiducia e stima del team che mi segue e so che sono molto propositivi e attivi in tutti i campi. Quando chiedo sono sempre esaurienti e chiari nella informazione. **(Daniele)**

Non mi sento sufficientemente informata. In realtà sono io stessa che non mi lancia nel chiedere informazioni. Forse sarebbe utile dare informazioni su internet o inviare newsletters, sarebbe bello poter avere un sito dove si trovano tutte le informazioni sulle ricerche in corso ed il medico dovrebbe dare le informazioni su come accedervi. **(Francesca)**

Non sono molto informato ma non a causa degli operatori. Secondo me i mezzi che esistono (siti internet, riviste...) sono adeguati e sufficienti. Stà a noi pazienti utilizzarli. (Gianni)

Credo che il compito degli operatori sanitari sia quello di informare i pazienti unicamente sui progetti di ricerca che potranno avere realizzazioni nel tempo e, di questi, mostrare dettagliatamente i pro e gli effetti collaterali. **(Clara)**

Effettivamente mi sento poco aggiornata. Bisognerebbe arricchire il sito web della FC ed avere la possibilità di comunicare direttamente con un referente che mi informi regolarmente e che possa rispondere alle mie domande. **(Marianna)**

Io credo che non si possa fare niente per l’informazione completa e la divulgazione delle nuove notizie. I progetti sono tantissimi, le notizie infinite. Ogni centro sperimenta qualcosa di nuovo. Alcune sperimentazioni sono elusive, alcuni farmaci vengono provati solo su pochissimi pazienti e ci sono addirittura dottori che non ne conoscono l’esistenza. Io credo che ci voglia un aggiornamento quotidiano esclusivamente per lo staff sanitario sulle ricerche che si effettuano, e questo è impossibile. Per quanto riguarda le ricerche più diffuse e più comuni mi sento abbastanza informato! Quindi credo sia proprio impossibile seguire il mondo che si muove intorno alla Fc. **(Piero)**

Gli operatori del centro mi informano sui progetti di ricerca in corso. In ogni caso se voglio conoscere qualcosa sono sempre ben disponibili nel fornirmi le informazioni. **(Marta)**

Forse è vero che noi genitori siamo poco informati, anche perché siamo noi stessi a non chiedere. Ci farebbe piacere poter comunicare di più sui progetti in corso con i medici, questo servirebbe a rafforzare ancora di più il rapporto la fiducia in possibili traguardi della ricerca. Sarebbe, inoltre, utile ricevere un periodico a casa che parli di questi progetti. **(Genitore 1)**

Se non fosse per ricerche personali, ritengo di non essere sufficientemente informata sui progetti di ricerca. Agli operatori sanitari aggiornati, il compito di informare i pazienti attraverso edizioni specifiche, aggiornate annualmente (inutile sottolineare attendibile), da far pervenire su richiesta, e la disponibilità ad un qualsiasi chiarimento. **(Genitore 2)**

Mi sento abbastanza informato per quanto riguarda l’Italia. Non sarebbe male se sul sito di ogni Centro ci fossero notizie periodicamente aggiornate sulle ricerche che si fanno altrove (se risultati incoraggianti, ricerca sospesa etc.). (Genitore 3)

In quali situazioni è indicato proporre una supplementazione calorica invasiva attraverso una gastrostomia percutanea per via endoscopica (PEG)?



Dibattito

Nel 2004 la Cystic Fibrosis Foundation definiva nel Report del registro annuale i sette obiettivi fondamentali per migliorare la cura dei pazienti con Fibrosi Cistica (FC):

1. rendere i pazienti con FC e le loro famiglie partecipanti a tutti gli effetti del team di cura
2. **aiutare le persone con la FC a raggiungere uno sviluppo ed uno stato nutrizionali normali**
3. diagnosticare precocemente le infezioni respiratorie e garantire le giuste terapie
4. diminuire la diffusione dei germi tra i pazienti con FC
5. prevenire le complicazioni o diagnosticarle e trattarle precocemente
6. fornire le cure indipendentemente dalla razza, età, educazione ed assicurazione sanitaria
7. sostenere tutte le decisioni relative a trapianti d'organo e alle cure terminali

Da circa 2 decenni esistono importanti e convincenti evidenze scientifiche che correlano positivamente la sopravvivenza dei pazienti affetti da FC con il loro stato nutrizionale (1, 2). I risultati dell'analisi di dati provenienti da Registri FC sui temi di crescita e nutrizione sottolineano l'effetto benefico di un maggiore Body Mass Index (BMI) sul FEV₁, che a sua volta correla con una migliore sopravvivenza (3).

La correlazione tra crescita/stato nutrizionale e funzionalità polmonare è stata dimostrata anche in bambini FC di età inferiore a 6 anni (4): pazienti con peso < 5° ct a 3 anni avevano minore funzionalità polmonare a 6 anni rispetto ai pazienti con peso > 75° ct. Ciò significa che un intervento aggressivo e precoce sullo stato nutrizionale nei primi anni di vita può avere effetti positivi sulla funzionalità polmonare già a 6 anni. Inoltre alcune complicanze come l'ileo da meconio hanno dimostrato di peggiorare significativamente la malnutrizione nei primi 6 mesi di vita anche quando il paziente riceve una adeguata introduzione calorica, facendo ipotizzare che l'ileo da meconio rappresenti un fenotipo distinto di FC.

La conoscenza di questi dati ha portato ad un aumento di attenzione del clinico verso lo stato nutrizionale dei pazienti con FC soprattutto in alcune età critiche (i primi 2 anni di vita e la pubertà) e all'applicazione nella clinica di interventi nutrizionali più o meno aggressivi con lo scopo di modificare in maniera positiva la storia di malattia in termini di minori complicanze e migliore prognosi (5).

L'attenzione alla terapia nutrizionale ha portato recentemente alla elaborazione e validazione di strumenti di

screening nutrizionale accessibili a tutti, validati ed utilizzabili dai 0 ai 20 anni per identificare più precocemente i soggetti a rischio di malnutrizione e di linee guida per il trattamento nutrizionale per i veri malnutriti (percentile del peso per altezza < 10° ct per bambini da 0-2 anni, percentile del BMI < 10° ct tra 2 e 20 anni).

Accade però che gli alti fabbisogni calorici (tra il 120% e il 150% del RDA) dovuti all'aumento del metabolismo basale (Resting Energy Expenditure) e soprattutto alla fatica respiratoria (febbre, dispnea, ecc), associati spesso all'impossibilità di adeguate introduzioni (nausea, vomito, dolori addominali) e alle maggiori perdite fecali possono essere garantiti solo con una nutrizione per via naso gastrica o gastrostomica (NE) come raccomandato anche nella Consensus della Società Europea di FC (6). Pur mancando linee guida recenti sul timing raccomandato per l'introduzione della NE, il medico può avvalersi di report di consensus recenti in cui si consiglia di iniziare la supplementazione enterale dopo la dimostrazione del fallimento della supplementazione nutrizionale per via orale (5) oppure quando il rapporto peso/altezza è al di sotto dell'85% nei bambini e negli adulti il BMI è < 18.5 Kg/m², come stabilito dall'European consensus sulla nutrizione (6). Le evidenze scientifiche oggi disponibili che supportano le raccomandazioni alla applicazione della nutrizione invasiva sono di "livello B".

Quasi tutti i centri di cura della FC utilizzano routinariamente dei protocolli di intervento con nutrizione enterale invasiva, se la percentuale del rapporto peso/altezza è inferiore all'85% ma anche in caso di perdita di peso per un periodo maggiore di 2 mesi o quando non si registra un incremento del peso per 2-3 mesi (per bambini di età inferiore ai 5 anni) o per 6 mesi (per bambini di età superiore a 5 anni) (Centro FC di Leeds). La letteratura internazionale riporta studi longitudinali in aperto, che valutano nello stesso gruppo le misure di esito (outcomes) pre- e post-trattamento con gastrostomia; studi controllati prospettici, studi cross-over o studi che confrontano diversi prodotti alimentari con risultati positivi sulla crescita ponderale, staturale, sulla velocità di crescita e sulla riduzione delle infezioni polmonari e del tasso di ospedalizzazioni (7-9). A tutt'oggi però, mentre è ampiamente dimostrata l'utilità della NE notturna sul miglioramento dello stato nutrizionale, scarsi e dubbi sono gli effetti di questo sul miglioramento della funzionalità respiratoria. La scarsa risposta funzionale respiratoria anche in caso di miglioramento nutrizionale potrebbe essere però correlata al livello di danno polmonare del paziente, poichè un danno polmonare grave e stabilizzato non può

regredire (10). Ciò sottolinea che in caso di malnutrizione, per avere gli effetti benefici che il miglioramento nutrizionale ha sulla funzionalità polmonare è necessario intervenire precocemente, cioè quando non è ancora stabilizzato il danno polmonare. L'avanzato danno polmonare al momento del posizionamento della PEG e dell'inizio della NE, associato alla presenza di reflusso gastroesofageo e al sesso femminile correlano con risultati clinici molto scarsi (10).

Il posizionamento della gastrostomia si esegue per via endoscopica (PEG) in anestesia generale nei bambini, in locale per i grandi. Sono molto rare le complicanze, lievi e facili da trattare. A differenza del tubo naso gastrico, la gastrostomia è ben tollerata anche nei pazienti con molta tosse perché a differenza del tubo naso gastrico non si disloca né irrita le vie aeree superiori. Facilmente gestibile con terapia farmacologica è il reflusso gastroesofageo, complicanza a volte della NE, in pazienti già predisposti. Gli altri possibili sintomi che una nutrizione enterale notturna può causare come la nausea, il vomito o la diarrea, possono essere facilmente controllabili cambiando il tipo di alimento, la velocità di infusione o migliorando la terapia di supporto enzimatica. La qualità di vita del paziente sembra scarsamente danneggiata a fronte di un migliore stato di benessere anche se l'immagine del sé, soprattutto negli adolescenti e giovani adulti potrebbe essere in parte alterata.

Ogni centro di cura utilizza oramai questa procedura, pur sapendo che non esistono studi randomizzati e controllati (RCT) in grado di dimostrare con metodologia EBM l'efficacia ed i possibili eventi avversi della NE rispetto all'utilizzo di

supplementazioni orali o di alimentazione orale normale. A sostegno di questo trattamento nutrizionale invasivo esistono importanti evidenze sull'utilità di prevenire la malnutrizione e di mantenere un buono stato nutrizionale (11). La facilità tecnica del posizionamento della gastrostomia, la capacità di gestione domiciliare da parte dei genitori così come dei pazienti giovani adulti, l'assenza di complicanze ed i costi contenuti hanno sicuramente favorito la diffusione di questa procedura.

Rimane aperto un importante punto critico da definire: i tempi di intervento, cioè quando la NE è veramente utile ed efficace. E' esperienza di tutti che in condizioni di grave insufficienza respiratoria difficilmente la NE modifica lo stato nutrizionale del paziente anche se spesso permette di rallentare il decadimento e magari di garantire una migliore prognosi in caso di trapianto bipolmonare. Nell'ultima revisione sistematica Cochrane (12) di fatto si sottolinea l'assenza di RCT ma c'è da porsi il dubbio sulla possibilità di realizzare un studio randomizzato controllato, sulla reale utilità di questa procedura che anche in caso di una rigorosa selezione di pazienti FC potrebbe dare risultati discutibili a causa delle numerosissime variabili che possono condizionare lo stato nutrizione di un paziente con FC.

V. Lucidi

U.O. Centro Fibrosi Cistica
Ospedale Bambino Gesù, Roma
(lucidi@opbg.net)

Riferimenti bibliografici:

1. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H.A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:583-591
2. Steinkamp G, Wiedeman B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF Quality Assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002; 57:596-601
3. Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, Metha A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147:402-404
4. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, Johnson CA, Morgan WJ; Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142:624-630
5. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for paediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-249
6. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Doering G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-57
7. Dalzell AM, Shepherd RW, Dean B, Cleghorn GJ, Holt TL, Francis PJ. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: a 5 year follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:141-145
8. Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124:244-249
9. Gunnell S, Christensen NK, McDonald C, Jackson D. Attitudes toward percutaneous endoscopic gastrostomy placement in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:334-338
10. Oliver MR, Heine RG, Ng CH, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:324-329
11. Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2007; 22:223-232
12. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(2):CD001198



Dibattito

La relazione diretta tra stato nutrizionale e quello della malattia polmonare, portata a sostegno dell'importanza di interventi nutrizionali invasivi in accordo a documenti di consensus, non indica necessariamente che tali interventi, a prescindere dal momento in cui questi sono effettuati, influenzino il decorso della malattia polmonare e, quindi, la prognosi. I risultati, infatti, potrebbero essere letti nel senso che le persone con uno stato di malattia polmonare più avanzato hanno un peggiore stato di nutrizione e gli stessi dati pionieristici della Corey (1) possono indicare solo che le persone FC con una minore sopravvivenza (come osservato negli USA) hanno uno stato di nutrizione meno buono, meglio espresso dall'altezza raggiunta. L'ultima revisione Cochrane (2) esprime il rammarico che l'apparente diretta relazione tra migliore stato di nutrizione e stato della malattia polmonare non sia supportata da "randomized controlled trials" (RCT). Sebbene lo stato nutrizionale e il decorso della malattia polmonare possano essere influenzati da numerose variabili, a parte l'intervento nutrizionale, non sembra ragionevole evitare ancora un RCT, che chiarisca la reale efficacia degli intervenenti nutrizionali. In assenza di tali prove, infatti, un intervento nutrizionale di non provata efficacia o, in alcuni casi, potenzialmente pericoloso in termini di deterioramento della malattia polmonare, dovrebbe essere intrapreso solo su richiesta della famiglia o delle persone affette, in caso di irrisolvibili conflitti con l'alimentazione (aggravati dalla obiettiva anoressia che l'infiammazione e infezione comporta) o di un eventuale inserimento in lista di trapianto polmonare. Nell'ottica di un eventuale RCT di intervento nutrizionale invasivo, pertanto, bisogna esaminare le esperienze dei pochi studi osservazionali pubblicati e identificare una misura di esito ("outcome") ragionevolmente perseguibile. Quest'ultimo aspetto è il più importante in quanto la misura di esito "hard" nella Fibrosi cistica (FC) è la sopravvivenza o il suo inverso, cioè la mortalità. Immaginare un studio che misuri tale esito comporterebbe una durata improponibile. Per tale motivo, bisogna identificare una misura di esito "surrogato" ragionevole.

La relazione diretta tra peso e stato della malattia polmonare è sostenuta da molti studi. Sharma e coll. hanno dimostrato che il peso corporeo è un fattore prognostico indipendente, documentando un maggiore rischio di mortalità in pazienti FC con "body wasting" (% del peso ideale per altezza [%p/h] < 85%) e con età media di 21 anni (3). Nel 2001 Liou e coll. hanno incluso lo z-score del peso tra i fattori prognostici di un modello di sopravvivenza a 5 anni applicabile ai pazienti FC (4). Vari studi hanno dimostrato la stretta correlazione tra parametri spirometrici e stato nutrizionale. Uno studio longitudinale basato su dati del registro nazionale FC tedesco ha documentato in bambini FC di 5-8 anni la correlazione diretta fra z-score del peso e %p/h e deflessione nel tempo del FEV₁ (5). Un altro studio americano su bambini di 6-8 anni ha mostrato che quelli che hanno maggiore peso e che guadagnano peso nel tempo hanno un migliore andamento del FEV₁ (6). L'importanza della statura in termini di fattore prognostico nella FC è già suggerita dagli studi che mettono

in relazione il grado di malattia polmonare con un parametro, il BMI, che comprende anche la crescita lineare. Nel 2004 Zhang e coll., nel definire il BMI l'indice più sensibile di malnutrizione rispetto alla %p/h, hanno dimostrato la sua diretta correlazione con il FEV₁ (7). Tali risultati sono stati confermati successivamente da Wiedemann e coll. (8). Infine anche l'analisi dei dati del registro FC britannico (9) ha mostrato, in pazienti con età media di 16 anni e omozigoti per la mutazione ΔF508, l'effetto benefico di un maggiore BMI sul FEV₁. I dati più suggestivi a sostegno dell'importanza della statura come fattore prognostico di malattia sono lo studio già citato della stessa Corey che mostrava come i pazienti seguiti a Boston presentavano, in comparazione con quelli di Toronto, una statura inferiore (1), ed un'analisi longitudinale di Beker et al. (10) basata sul registro nazionale FC americano, che confermava la correlazione fra statura e prognosi, dimostrando che la condizione di "stunting" (altezza < 5° percentile) all'età di 5 e 7 anni rappresenta un significativo fattore di rischio di mortalità. La condizione di "stunting" da sola, a prescindere dalla coesistenza di "wasting", è già indice di "nutritional failure" (11, 12), e può essere predittiva di mortalità, per cui prevedere degli interventi che correggano solo il "wasting" o, peggio ancora, non intervenire in presenza di "stunting" solo perché il "wasting" non è presente potrebbe essere prognosticamente negativo. Quanto premesso potrebbe indicare proprio nella correzione dello "stunting", un "outcome surrogato" ragionevolmente perseguibile di un intervento nutrizionale invasivo.

Al fine di concepire un RCT su un intervento nutrizionale invasivo, bisogna considerare le esperienze non controllate descritte in letteratura, anche in riferimento al tempo di avvio della riabilitazione nutrizionale e alla sua durata. Uno studio di Oliver e coll. (13), citato nelle referenze della revisione Cochrane, condotto su pazienti con 11 anni di età media in cui il counselling dietetico e la supplementazione calorica orale non erano state efficaci nel migliorare lo stato di nutrizione in un periodo di 3 mesi, ha infatti mostrato che i pazienti che al momento dell'applicazione della gastrostomia avevano una malattia polmonare di grado più severo (FEV₁ < 50%), che correlava strettamente con la presenza di una più grave condizione di "wasting" (lo z-score medio del peso era -2.1 DS), presentavano nei 2 anni di follow-up successivi una maggiore deflessione ponderale e una maggiore mortalità. Comunque anche nei pazienti con migliore funzionalità respiratoria (FEV₁ > 50%) e minor grado di "body wasting" al momento dell'avvio della supplementazione enterale si verificava una deflessione ponderale nei 2 anni successivi, anche se di entità significativamente inferiore. Altri 2 studi non controllati hanno valutato gli effetti della nutrizione enterale per un periodo di tempo prolungato. Rosenfeld e coll. (14) hanno eseguito un'analisi longitudinale retrospettiva dei parametri nutrizionali prima e dopo l'applicazione della gastrostomia (dall'anno precedente fino a 4 anni dopo, in media 39 mesi) in 21 pazienti con età media di 7 anni (range 1-20 anni) con malnutrizione di grado lieve-moderato all'epoca della gastrostomia (%p/h medio di 88%, peso medio

corrispondente al 2° percentile, altezza media al 6° percentile). Lo studio ha mostrato un significativo incremento di peso e %p/h già nel periodo compreso tra 6 e 18 mesi successivi alla gastrostomia; tale aumento continuava a verificarsi fino a 48 mesi dopo. L'incremento staturale si verificava più tardivamente, diventando statisticamente significativo nei periodi compresi fra i 18 e i 30 mesi e fra i 30 e i 48 mesi successivi alla gastrostomia. Questo studio dimostra l'efficacia sullo stato nutrizionale della supplementazione enterale per via gastrostomica a lungo termine, quando applicata precocemente, a pazienti con malnutrizione lieve-moderata. Un limite dello studio è stato quello di non effettuare una valutazione della funzionalità respiratoria. Queste conclusioni sono complementari a quelle dello studio già citato di Oliver (13), che suggerisce che in caso di malnutrizione è necessario intervenire precocemente per avere gli effetti benefici dell'intervento nutrizionale sulla funzionalità respiratoria e sulla crescita ponderale, poichè un danno polmonare grave e stabilizzato, che correla con una malnutrizione di maggiore entità e con un maggiore rischio di mortalità, non può regredire. Un successivo studio non controllato condotto su 21 pazienti FC israeliani (15) di età compresa fra 8 mesi e 20 anni, tutti con insufficienza digestiva e mutazioni severe, ha valutato gli effetti della supplementazione enterale tramite gastrostomia sullo stato nutrizionale e la funzione respiratoria nei 24 mesi successivi la sua applicazione rispetto all'anno precedente. I pazienti al momento della gastrostomia avevano

una malnutrizione di grado lieve-moderato (%p/h medio di 85%, altezza media -1.9 DS); i 16 pazienti capaci di eseguire la spirometria presentavano una malattia respiratoria di grado moderato-severo (FEV₁ medio 44%). Peso, %p/h e BMI sono significativamente migliorati sia nel primo che nel secondo anno, mentre lo z-score della statura ha presentato una tendenza al peggioramento durante il primo anno, una tendenza al miglioramento durante il secondo.

Sintetizzando, non sembrano esserci elementi per consigliare quanto sostenuto nelle Consensus, tenuto conto della mancanza di studi che dimostrino l'efficacia dell'intervento nutrizionale sul decorso della malattia di base, non potendo escludere un possibile peggioramento della stessa. Allo stato attuale la nutrizione invasiva dovrebbe essere avviata sulla richiesta della famiglia e delle persone affette, o in vista dell'inserimento in lista trapianto. I dati disponibili, tuttavia, costituiscono un razionale per un RCT mirato a correggere lo stato più avanzato e severo della malnutrizione, quale lo "stunting", mettendo in conto una durata dell'intervento sufficiente per correggerlo. L'auspicio è che presto si realizzi in SIFC tale studio.

G. Magazzù

U.O. Fibrosi Cistica e Gastroenterologia Pediatrica
Università degli Studi, Messina
(Giuseppe.magazzu@unime.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:583-591
2. Conway S, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(2): CD001198
3. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, Hodson ME, Anker SD, Henein MY. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56:746-750
4. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153:345-352
5. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA). *Thorax* 2002; 57:596-601
6. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003; 112:588-592
7. Zhang Z, Lai HC. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:982-999
8. Wiedemann B, Paul KD, Stern M, Wagner TO, Hirche TO. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:759-768
9. Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in $\Delta F508$ homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147:402-404
10. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; 101:438-442
11. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259
12. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood MS, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Doering G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75
13. Oliver MN, Heine RG, Hang NC, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:324-329
14. Rosenfeld M, Casey S, Pepe M, Ramsey BW. Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 1999; 99:191-194
15. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Blau H, Barak A, Bujanover Y, Augarten A, Cochavi B, Yahav Y, Modan-Moses D. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:222-228



L'aspirato ipofaringeo nei soggetti non espettoranti

Definizione:

La presente procedura descrive le attività relative alla raccolta di un campione delle secrezioni provenienti dalle basse vie aeree, idoneo alle indagini microbiologiche, in pazienti con fibrosi cistica (FC) per i quali non è possibile l'espettorazione. La procedura consiste nell'aspirare con sonda in ipofaringe le secrezioni bronchiali.

Basi e finalizzazione della procedura:

Lo scopo della procedura è di monitorare la flora batterica presente nelle basse vie respiratorie e quindi ottenere le informazioni utili alla scelta di una eventuale terapia antibiotica nei pazienti FC che non sono in grado di espettorare.

Le vie aeree dei pazienti affetti da FC sono facilmente colonizzabili da agenti patogeni. Il germe più comunemente riscontrabile è lo *Pseudomonas aeruginosa*, la cui colonizzazione cronica rappresenta un fattore prognostico negativo¹. Una accurata e precoce identificazione dei germi presenti nell'albero bronchiale risulta quindi di estrema rilevanza clinica. Solo in tal modo è infatti possibile avviare una terapia antibiotica mirata ed efficace.

Da tali premesse si comprende come sia indispensabile poter disporre di metodi clinici che consentano di valutare in modo accurato lo stato infettivo delle vie aeree dei pazienti affetti da FC. I metodi a disposizione sono diversi. Il più comunemente utilizzato ed il meno invasivo è la coltura dell'espettorato, la cui accuratezza è stata documentata da differenti lavori scientifici². Vi sono però delle condizioni in cui il paziente non è in grado di espellere attivamente le secrezioni bronchiali. E' il caso del neonato e in generale dei bambini con età < 5 anni. Anche per altre categorie di pazienti l'espettorazione può essere molto difficoltosa, ad esempio se le secrezioni bronchiali sono molto scarse oppure se non vi è un adeguato livello di collaborazione. In tutti questi casi il broncolavaggio alveolare (BAL) rappresenta la tecnica *gold standard* per valutare lo stato microbiologico delle vie aeree³. Esso però presenta importanti limiti: è una metodica invasiva (necessità di ricorrere a broncoscopia, e di conseguenza a procedure di sedazione o anestesia), costosa, richiede tempo e personale. Va anche ricordato che con tale procedura il prelievo avviene in una specifica zona dell'albero bronchiale che può non essere rappresentativa della reale situazione di colonizzazione delle basse vie aeree⁴. Per tali motivi, il suo utilizzo nell'ambito clinico è poco diffuso.

Un metodo più semplice è la coltura delle secrezioni presenti in orofaringee. Alcuni studi hanno confrontato l'accuratezza del tampone orofaringeo con quella del BAL. I risultati documentano che il tampone è caratterizzato

da una buona specificità (fino al 94%), che però tende a diminuire all'aumentare dell'età, da un discreto valore predittivo positivo (91%) ma da una minore sensibilità (fino all'89%)^{5,6,7,8}. Ciò significa che in caso di cultura positiva vi è una buona probabilità che essa sia vera ma che una cultura negativa non assicura l'assenza di microrganismi patogeni. E' inoltre stato documentato che lo *Pseudomonas aeruginosa* presente nelle alte vie aeree può avere un genotipo differente dallo *Pseudomonas aeruginosa* presente nelle basse vie aeree⁹. Nonostante ciò, poiché l'uso del tampone orofaringeo è semplice, economico e non invasivo, esso è ampiamente utilizzato presso i Centri FC.

Un ulteriore metodica che può essere adottata nei pazienti che non sono in grado di espettorare è l'aspirazione con sondino delle secrezioni presenti in faringe. Un studio condotto a Toronto (Canada) ha confrontato i risultati batteriologici ottenuti con il tampone di gola rispetto a quelli ottenuti con l'aspirazione manuale tramite sondino nasofaringeo in pazienti FC che non espettorano¹⁰. Non sono state riscontrate significative differenze tra i due metodi per quanto concerne i più comuni patogeni che si riscontrano in FC: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Differenze significative tra le due modalità di prelievo sono state invece osservate per altri batteri (*Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catharralis*) che però sono di scarsa rilevanza patogena in FC. Gli autori hanno ipotizzato che i batteri riscontrati nell'aspirato nasofaringeo sono abituali colonizzatori delle alte vie aeree e che quindi, dal punto di vista pratico, se l'obiettivo è quello di identificare i più comuni batteri patogeni in FC, non vi è differenza tra le due modalità.

Una ulteriore modalità, simile alla precedente, che nasce dall'esperienza clinica è l'aspirazione diretta con sondino in ipofaringe (introdotto attraverso la bocca) dopo drenaggio e tosse profonda. Tale metodica offre alcuni vantaggi. Anzitutto essendo successiva a drenaggio bronchiale e tosse dovrebbe permettere una raccolta di materiale più profondo e più abbondante. Uno studio abbastanza recente ha confrontato in pazienti FC i risultati del tampone di gola successivo a drenaggio bronchiale con i risultati del tampone non preceduto da drenaggio bronchiale¹¹. La sensibilità nell'isolare *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* è risultata nettamente superiore quando il tampone è stato eseguito dopo drenaggio bronchiale (82% versus 42% e 100% versus 57%, rispettivamente). Non sono invece state osservate differenze tra le metodiche in termini di specificità.

L'aspirazione in ipofaringe possiede un ulteriore razionale. L'ipofaringe è la parte inferiore della faringe (vedi figura) e quindi la metodica dovrebbe consentire la raccolta delle

secrezioni più profonde rispetto al tampone che viene introdotto nella parte superiore della faringe. Inoltre, prevedendo il passaggio della sonda attraverso la bocca ed evitando il contatto con le pareti del cavo orale, il campione raccolto dovrebbe essere meno contaminato, rispetto al passaggio attraverso il naso, dalla flora batterica delle alte vie aeree.

Attualmente, nonostante non vi siano evidenze scientifiche riguardo la superiorità di tale metodica nei confronti del tampone orofaringeo, essa è frequentemente utilizzata in molti Centri FC. A supportare la scelta è il razionale precedentemente descritto, la semplicità attuativa, lo scarso costo e la minima invasività. Non meno importante è l'elemento esperienziale. I professionisti sanitari (infermieri e fisioterapisti) che hanno pratica sia con il tampone che con l'aspirazione riescono a definire chiaramente che la tosse che è possibile provocare e la quantità di materiale raccolto sono nettamente superiori con l'aspirazione in ipofaringe. Certamente a supportare tali osservazioni è auspicabile che in futuro sia condotto uno studio scientifico rigoroso, che abbia l'obiettivo di confrontare i diversi metodi di raccolta di materiale biologico proveniente dalle vie aeree.

Più recentemente è stato studiato un metodo che prevede la raccolta delle secrezioni delle basse vie aeree dopo inalazione di soluzione salina ipertonica. Tale metodica è stata valutata in differenti studi, coinvolgenti pazienti in grado di espettorare e negli ultimi anni è stata studiata anche su bambini affetti da FC non in grado di espettorare¹². I risultati dimostrano che la tecnica è sicura, facilmente attuabile e utile nel determinare lo

stato infettivo ed infiammatorio nei bambini con FC che non possiedono la capacità di espettorare. Vi sono però alcuni svantaggi da considerare. La soluzione ipersalina può provocare irritazione delle vie aeree e quindi se si sceglie di adottare tale metodica è necessario prestare particolare attenzione allo stato clinico del paziente durante l'esecuzione della procedura e quindi monitorare saturazione dell'ossigeno, auscultazione del torace, la rilevazione di rumori patologici alla bocca, la comparsa di tosse imitativa, ecc. Un ulteriore svantaggio consiste nel tempo richiesto dalla preparazione degli strumenti necessari e dall'esecuzione dell'aerosol.

Indicazioni:

Bambini con FC e incapacità di espettorare (età media < 5 anni), adulti non collaboranti, tutti i pazienti con scarsità di secrezioni (quantità di muco prodotto < 1 ml).

Controindicazioni:

Non vi sono controindicazioni assolute. E' tuttavia importante che la procedura non sia eseguita poco dopo i pasti, in quanto può stimolare il vomito. Per quel che riguarda i farmaci, nel caso in cui il paziente stia assumendo antibiotici (sia per via venosa che orale) è necessario effettuare l'esame almeno dopo 8 ore dall'ultima somministrazione. Gli antibiotici infatti interferiscono con la crescita microbica e influiscono sull'esito dei test di laboratorio, per cui, se il paziente è sottoposto a trattamento antibiotico e non è possibile interromperlo, è necessario avvisare tempestivamente il laboratorio,

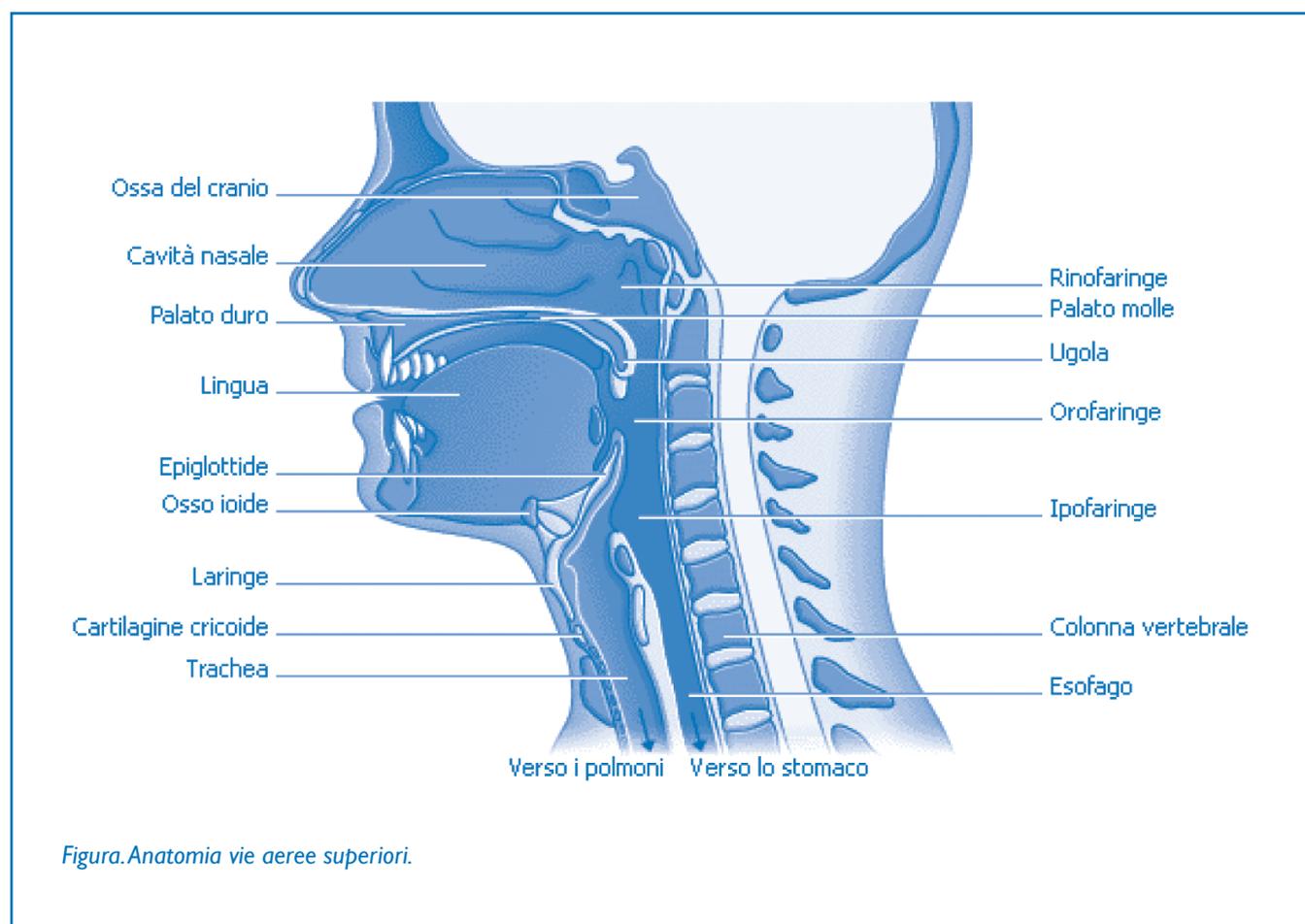


Figura. Anatomia vie aeree superiori.

FASI	ATTIVITÀ	PUNTI CHIAVE
Preparazione del paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Attuare almeno 10 minuti di drenaggio bronchiale (utilizzando la tecnica abituale per il paziente). - Se il paziente ha 3 anni o più è possibile ed utile incoraggiarlo a tossire ripetutamente e vigo-rosamente. 	
Posizionamento	<ul style="list-style-type: none"> - E' indicata la posizione semiseduta (se il bambino è un neo-nato può essere tenuto in braccio). Il capo deve essere iperesteso. 	
Preparazione materiale	<ul style="list-style-type: none"> - Lavarsi accuratamente le mani. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Disinfettare le forbici con cotone e alcool. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Aprire gli involucri di siringa, sondino e tubo con materiale di trasporto, facendo attenzione a non toccare con le mani le parti che dovranno entrare in contatto con il paziente. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Collegare il sondino con la siringa e eseguire alcuni movimenti a stantuffo. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Indossare i guanti sterili quindi impugnare con una mano la siringa e con l'altra il sondino. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Verificare la lunghezza della parte di sondino da introdurre (distanza lobo orecchio – punta del naso). Portare la mano che afferra il sondino ad una distanza dalla sua estremità libera superiore di alcuni centimetri alla lunghezza misurata. 	<ul style="list-style-type: none"> - Solitamente i destrimani preferiscono e sono più abili impugnando il sondino con la mano destra
Raccolta campione	<ul style="list-style-type: none"> - Spingere la lingua in basso – avanti con un abbassalingua (o attivamente se possibile). 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Inserire il sondino nel cavo orale, prestando attenzione ad evitare il contatto con la lingua, il velo palatino e le arcate dentarie, le pareti e scendere in faringe. 	<ul style="list-style-type: none"> - La profondità di inserimento dipende dal paziente. In generale la parte di sondino da inserire corrisponde alla distanza tra punta del naso e lobo dell'orecchio. Il sondino aiuta a stimolare la tosse (effetto utile e ricercato). - Non aspirare durante l'inserimento del sondino
	<ul style="list-style-type: none"> - Una volta in faringe attuare una energica depressione con un pom-paggio della siringa di 2-3 colpi, mentre il sondino rimane in ipofaringe. 	<ul style="list-style-type: none"> - E' bene operare con rapidità in quanto la manovra disturba parecchio e stimola il vomito
	<ul style="list-style-type: none"> - Estrarre il sondino rapidamente. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Esaminare con attenzione il materiale aspirato: se fosse evidente vomito o materiale gastrico o insufficienza di materiale, l'operazione va ripetuta con un altro sondino. 	
Conservazione	<ul style="list-style-type: none"> - Dopo aver portato a termine l'aspirazione si introduce il sondino nel tubo contenente terreno di coltura, recidendo con forbici disinfettate con alcool la parte che sta fuori dal tubo (che va eliminata). 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Il tubo viene chiuso subito e molto bene. 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Inviare il campione in laboratorio. 	

Materiale e strumenti:

Nella tabella seguente vengono riportati i prodotti necessari allo svolgimento della procedura. Per i materiali specifici si riportano anche la ditta produttrice e la ditta distributrice in Italia.

MATERIALE	DITTA PRODUTTRICE E NAZIONALITÀ	DITTA DISTRIBUTTRICE IN ITALIA
ABBASSALINGUA STERILE		
1 PAIO DI FORBICI		
COTONE IMBEVUTO D'ALCOOL		
1 PAIO DI GUANTI PER ESAMINAZIONE IN POLIETILENE STERILI SU CARTA	YAAN DEVICE (TAIWAN)	CLINI LAB (PADOVA)
1 SIRINGA 20 CC		
1 SONDINO K61N O K31 (SE IL PAZIENTE È UN LATTANTE)	CARDINALHEALTH (USA)	AIRLIFE
1 TUBO CON TERRENO DA TRASPORTO PER BATTERIOLOGIA	COPAN (ITALIA)	BIOLIFE (MILANO)

Costi del materiale per procedura:

Il costo complessivo è inferiore ai 10 euro.

Abilità del personale dedicato:

Il personale incaricato ad eseguire la procedura deve possedere le competenze richieste. Nello specifico, egli deve conoscerne il razionale, le differenti fasi (descritte nella successiva tabella) e deve averla vista mettere in atto più volte da colleghi esperti. Inoltre, nel momento in cui l'operatore diventa autonomo dovrebbe essere, per le prime volte, supervisionato.

Normalmente la procedura è eseguita da un infermiere o da un fisioterapista. In alcuni casi, soprattutto nel caso di bambini poco collaboranti o spaventati, può essere necessario l'intervento di un secondo operatore che aiuti a mantenere la posizione del paziente. Talvolta il secondo operatore può essere evitato, ricorrendo all'intervento di un genitore. In ogni caso, la figura del genitore è fondamentale per rassicurare il bambino e quindi egli va sempre attentamente informato sugli scopi e l'importanza della procedura.

Durata complessiva della procedura:

La procedura è molto breve, nell'ordine di qualche secondo. La durata è maggiore se si considerano anche il tempo del drenaggio bronchiale e la preparazione del materiale necessario. In generale la durata non supera i 20 minuti.

Modalità:

Di seguito sono descritte le differenti fasi della procedura e le reattive attività da svolgere.

REGOLE GENERALI

Di seguito si richiamano alcune regole generali da osservare per una corretta raccolta del campione:

- a) Avvisare i genitori ed il paziente (quando possibile)

che è necessario eseguire l'esame, spiegare la procedure ed assicurare la privacy mentre viene svolta

- b) Lavarsi le mani prima e dopo aver raccolto il campione; il lavaggio delle mani riduce di molto il rischio di trasmettere infezioni; inoltre indossare i dispositivi di sicurezza individuali consigliati in base alla procedura da eseguire
- c) Raccogliere il campione secondo la procedura di seguito descritta e usare i materiali idonei
- d) La raccolta di un campione non idoneo comporta la necessità di doverlo ripetere; in questo modo si espone il paziente a fastidi, preoccupazioni e perdite di tempo e di denaro
- e) Inviare velocemente il campione al laboratorio con modulo di richiesta completo per assicurare le migliori condizioni possibili all'esecuzione dell'esame richiesto
- f) La raccolta del campione deve avvenire prima dell'inizio della terapia antibiotica; gli antibiotici interferiscono con la crescita microbica ed influiscono sull'esito dei test di laboratorio, per cui, se il paziente è sottoposto a trattamento antibiotico e non è possibile interromperlo, è necessario avvisare tempestivamente il laboratorio,
- g) La raccolta del campione deve essere effettuata sterilmente, evitando ogni contaminazione; il microbiologo non è in grado di distinguere, se non in casi particolari, se i microrganismi isolati sono i responsabili dell'infezione, oppure rappresentano una flora contaminante
- h) L'invio ed il trasporto dei campioni deve avvenire in tempi e modi che non alterino le caratteristiche microbiologiche del materiale prelevato. La prolungata conservazione può causare la morte dei batteri meno resistenti, oppure alcune specie possono moltiplicarsi a spese di altre.
- i) Al campione deve essere allegato il modulo di richiesta compilata in ogni sua parte, perché tali informazioni sono indispensabili per una corretta esecuzione dell'esame microbiologico e devono essere accuratamente ed in tutti i casi indicate sul modulo di accompagnamento del campione

DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA**Condizioni:**

- Raccogliere il campione prima dell'inizio della terapia antibiotica se questo non è possibile, segnalare la terapia in atto
- Raccogliere il campione al mattino a digiuno da cibo e bevande da almeno 1 ora

Informazioni alla famiglia o al paziente:

- Spiegare le finalità e le modalità della manovra ai familiari ed al paziente quando possibile

Tabella: singole fasi e relative attività in ordine cronologico

La procedura va eseguita ad ogni controllo ambulatoriale e, in caso di ricovero, all'ingresso e alla dimissione. Se il ricovero

si protrae per più di due settimane è necessario ripetere la procedura ogni 8-10 giorni.

Monitoraggio:

Una volta eseguita la procedura è fondamentale esaminare con attenzione il materiale aspirato. E' possibile infatti che il materiale raccolto sia insufficiente (< 1 ml) o che contenga vomito o materiale gastrico. In tali casi è necessario ripetere la procedura.

Un altro aspetto da considerare durante l'esecuzione dell'aspirazione è la sicurezza del paziente. La manovra potrebbe causare irritazione e chiusura delle vie aeree. Nonostante tali circostanze siano molto rare è possibile monitorarle attraverso l'uso di un pulsossimetro che misura la saturazione dell'ossigeno.

Trattamento del campione biologico:

Una volta raccolto il materiale dovrebbe essere inviato

subito in laboratorio per l'esame colturale. Nel caso in cui non sia possibile inviarlo immediatamente va ricordato che il terreno di trasporto è in grado di mantenere la sopravvivenza dei batteri clinici per al massimo 24 ore. Il ritardo nella consegna può comportare risultati "falsi negativi" (perdita di vitalità dei patogeni) o "falsi positivi" (sovracrescita di flora contaminante).

Consenso informato:

Il consenso informato viene richiesto ai genitori o al paziente stesso, se maggiorenne, in forma verbale.

Materiale informativo:

No.

C. Tartali, G. Amenta

Centro Regionale Veneto di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Verona
(chiara.tartali@azosp.vr.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:232-236
2. Thomassen MJ, Klinger JD, Badger SJ, van Heeckeren DW, Stern RC. Cultures of thoracotomy specimens confirm usefulness of sputum cultures in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 104:352-356
3. Konstan NW, Berger B. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:137-142
4. Gutierrez JP, Grimwood K, Armstrong DS, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Robertson CF, Phelan PD. Interlobar differences in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17:281-286
5. Avital A, Uwyyed K, Picard E, Godfrey S, Springer C. Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:40-43
6. Equi AC, Pike SE, Davies J, Bush A. Use of cough swabs in a cystic fibrosis clinic. *Arch Dis Child* 2001; 85:438-439
7. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:267-275
8. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, Hiatt P, McCoy K, McNamara S, Ramsey B. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:321-328
9. Jung A, Kleinau I, Schoenian G, Bauernfeind A, Chen C, Griese M, Doering G, Goebel U, Wahn U, Paul K. Sequential genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* from upper and lower airways of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2002; 20:1457-1463
10. Taylor L, Corey M, Matlow A, Sweezey NB, Ratjen F. Comparison of throat swabs and nasopharyngeal suction specimens in non-sputum-producing patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:839-843
11. Kabra SK, Alok A, Kapil A, Aggarwal G, Kabra M, Lodha R, Pandey RM, Sridevi K, Mathews J. Can throat swab after physiotherapy replace sputum for identification of microbial pathogens in children with cystic fibrosis? *Indian J Pediatr* 2004; 71:21-23
12. Mussaffi H, Fireman EM, Mei-Zahav M, Prais D, Blau H. Induced sputum in the very young: a new key to infection and inflammation. *Chest* 2008; 133:176-182



Caso 3

Paziente di 16 anni con diagnosi di fibrosi cistica all'età di 13 anni per disturbo di crescita.

Al momento della diagnosi non erano presenti sintomi respiratori; gli esami microbiologici rilevavano una colonizzazione delle vie aeree da parte di Stafilococco Aureo; valori spirometrici: FEV1 110% pred., FVC 105% pred., FEF 25-75% 89% pred.; l'Rx torace metteva in rilievo modesti segni di accentuazione della trama bronchiale.

Nel 1 anno dopo la diagnosi la situazione respiratoria risultava invariata e la situazione digestiva era caratterizzata da un buon compenso in opoterapia (steatorrea 1.7 gr/72h).

Per la situazione auxologica si riporta il seguente schema riassuntivo :

	PESO (kg)	CENTILE	Z SCORE	ALTEZZA (cm)	CENTILE	Z SCORE	BMI	CENTILE
DIAGNOSI (13 anni)	28,4	1,4°		143	6,4°		13,8	0,8°
3 MESI	30	1,8°	-2,09	145	7,3°	-1,44	14,2	1,3°
6 MESI	30	1,3°	-1,81	145,5	6,2°	-1,55	14,7	0,9°
14 MESI	33,6	1,4°	-2,19	150	5,7°	-1,57	14,9	1,7°

Lo sviluppo puberale era invariato (Stadio 2) nell'anno di osservazione; il bilancio calorico faceva rilevare un apporto medio di 1400 cal/die; il metabolismo glucidico era nella norma; l'età ossea risultava in ritardo di 7 mesi rispetto all'età anagrafica. Sono state escluse altre patologie intestinali ed extraintestinali. Si sottolinea la sua predilezione nell'assunzione di proteine e di carboidrati.

Quesito clinico: Cosa è necessario fare per migliorare lo stato nutrizionale, in presenza della situazione clinica indicata?

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. E' necessario cercare di modificare le abitudini alimentari ed il rapporto con il cibo. Occorre pertanto un intervento combinato di medico, psicologo e dietista da rivalutare nell'efficacia dopo 6-8 mesi. Gli interventi invasivi non hanno prove di efficacia.**
- 2. Considerata la fascia di età adolescenziale, durante la quale vengono raggiunti il picco di velocità staturale e di densità minerale ossea, e per poter prevedere un intervento nutrizionale prolungato, mirato ad aumentare l'apporto calorico di almeno 800-1000 Calorie/die, si utilizza una PEG.**

- 3. Il ritardo di età ossea è modesto e da riverificare con lo studio di più ossa della mano. E' utile anche una valutazione degli ormoni testicolari e delle gonadotropine. Nel caso si configuri anche nel follow-up successivo un ritardo di pubertà secondario (all'età di 14 anni lo sviluppo puberale è circa al 3° percentile) è opportuno proporre una terapia con ormone della crescita (GH), che oltre ad un effetto anabolico, è stato dimostrato avviare la pubertà.**
- 4. Prima di considerare altre ipotesi, è giustificato un tentativo con stimolanti dell'appetito come gli antistaminici o il megesterolo acetato, associati a supplementi calorici. Psicologo e dietista dovrebbero inoltre lavorare per modificare le abitudini alimentari (dieta equilibrata). Non sono indicati interventi nutrizionali invasivi.**
- 5. E' giustificato un tentativo con una alimentazione forzata notturna con sondino naso-gastrico per 4-6 mesi: solo nel caso che questo tentativo risulti efficace si può considerare l'utilizzo della PEG per proseguire una supplementazione calorica costante in una fase di età delicata per il raggiungimento di un target di statura e di peso adeguato.**
- 6. Si attende fino ai 15 anni. Nel caso si confermi un ritardo di pubertà, è giustificato l'uso di ormoni androgeni (testosterone enantato per 3 mesi) per avviare la pubertà ed aumentare la velocità di crescita staturale. Quanto si può ottenere sulla immagine di sé dovrebbe essere facilitante gli interventi nutrizionali, come l'uso di supplementi calorici e comunque l'aumento dell'apporto calorico quotidiano con l'alimentazione.**

Approfondimenti:

- Van Biervliet S, De Woele K. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutrition status. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67:241-243
- Hardin DS, et al. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepuberal children with cystic fibrosis - Results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrin Metab*. 2006; 91:4925-4929
- Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:209-219

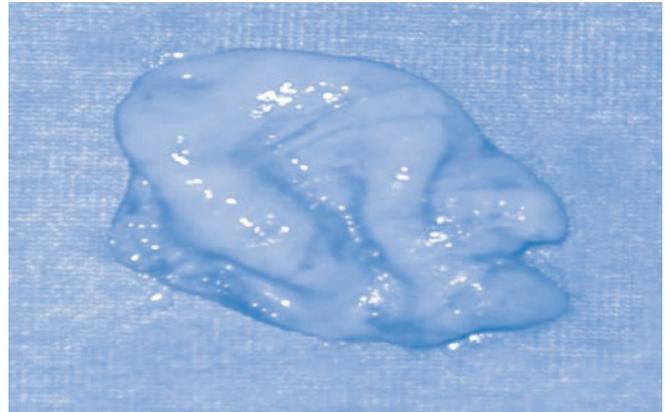


Iconografia 1:

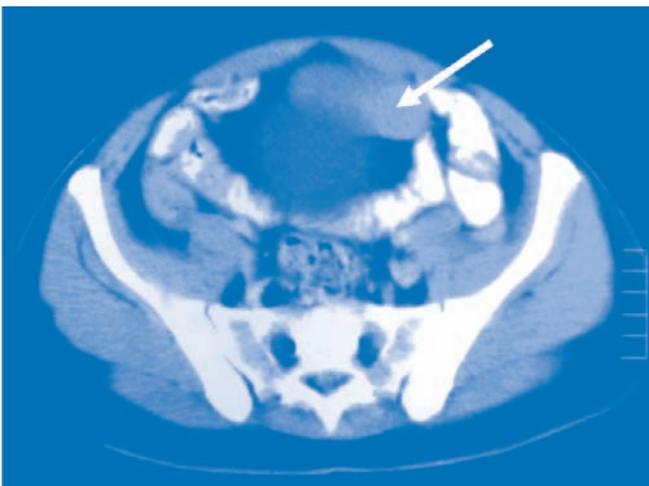
Diverticolite di Meckel



Reperto di laparoscopia esplorativa: diverticolo di Meckel con mucocele, a base di impianto ristretta a circa 20 cm dalla valvola ileo-cecale. A dx base di impianto del diverticolo. Il diverticolo è stato resecato chiudendo a "borsa di tabacco" il lume intestinale sulla sua base d'impianto. Marcata iperemia diffusa.



Reperto di laparoscopia esplorativa: sezione longitudinale del diverticolo di Meckel aperto subito dopo l'asportazione. Si evidenzia la mucosa che lo riveste (ectopia gastrica). Non sono presenti ulcerazioni della mucosa ectopica.



TAC addome: formazione cistica (9 x 3 x 2.5 cm), a limiti netti e regolari, a contenuto liquido, densità omogenea; la massa è contigua alle anse intestinali, mobile, in sede antero-superiore rispetto alla vescica.

Nella maggior parte dei casi i diverticoli sono asintomatici e vengono diagnosticati incidentalmente nel corso di indagini strumentali. Il diverticolo di Meckel è raramente sintomatico dopo i 5 anni di età. I riscontri sopra riportati si riferiscono ad un paziente con fibrosi cistica di 28 anni, ricoverato per comparsa da una settimana di febbre, episodi quotidiani di vomito (1 con tracce ematiche), dolore addominale periombelicale crampiforme, diarrea profusa (6 evacuazioni/die), calo ponderale di 5 kg. L'obiettività addominale non era significativa; erano presenti segni di flogosi e di disidratazione, sangue occulto fecale. Anche l'ecografia addominale aveva segnalato una formazione cistica, contigua alle anse intestinali in fossa iliaca dx. La video-laparoscopia è stata diagnostica e terapeutica.

Approfondimenti:

- Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel Diverticulum, The Mayo Clinic Experience With 1476 Patients (1950–2002). Ann Surg 2005, 241:529-533

a cura di: P. Funghi



Il caso della signora L. H.: è appropriato il trapianto di polmoni in pazienti con fibrosi cistica ed infezione polmonare cronica da *Burkholderia cepacia complex*?

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto il medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il caso, un medico del Centro Trapianti di Pavia (Dr. T. Oggioni), i fisioterapisti del Centro FC di Genova (M.C. Guenza, C. Ferrari, M.A. Spanò), un medico-legale (Dr. B. Magliona), un paziente adulto già sottoposto a trapianto polmonare, la psicologa del Centro FC – Adulti di Torino (Dr.ssa A. Grande) e la bioeticista (Dr.ssa P. Funghi), che ha coordinato, stimolato e “cucito” la discussione.

PREMESSA

Nell'articolo sulla bioetica del precedente numero di Orizzonti FC avevamo sottolineato come la complessità etico-deontologico-giuridica delle professioni sanitarie renda necessario un *approccio interdisciplinare* ai casi clinici, per realizzare un confronto che eviti, anche attraverso il supporto metodologico della bioetica, il rischio di analisi troppo settoriali e di giudizi elaborati sulla base di sensibilità personali.

Allo scopo abbiamo creato uno spazio di dialogo in cui organizzare un dibattito interdisciplinare su un caso clinico, alla ricerca di criteri di orientamento validi anche per possibili casi futuri, e soprattutto alla ricerca di una “abitudine” alla valutazione etica, trasferibile quotidianamente nella professione.

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: partendo dall'analisi del fatto bio-medico, del caso clinico, si avvicinano al soggetto che fa esperienza di malattia, e approdano alla fase applicativa, caratterizzata dall'individuazione di soluzioni etiche e dalla loro giustificazione razionale.

Iniziamo qui questo percorso, con **il caso della signora L. H.**, relativamente al quale abbiamo chiesto a varie figure sanitarie e non di offrire una loro lettura, per cercare di rispondere al seguente quesito: **è appropriato il trapianto di polmoni in pazienti con fibrosi cistica ed infezione polmonare cronica da *Burkholderia cepacia complex*?**

NARRAZIONE del CASO CLINICO E DISCUSSIONE

Presentiamo ora la storia della signora L. H., mediante la narrazione del medico cui la paziente si è rivolta per una consulenza.

Conosco in una prima consulenza la signora L. H.

in un tardo pomeriggio estivo. Vive in... Ha chiesto questa consulenza, senza comunicarlo ai suoi curanti del Centro di riferimento regionale, dove risiede.

Ha 44 anni ed una diagnosi di fibrosi cistica, fatta nel primo anno di vita per tosse cronica. La diagnosi è stata confermata con presenza di insufficienza del pancreas ed atelettasia stabilizzata del lobo superiore destro in un famoso Centro Fibrosi Cistica del nord, dove verrà seguita per molti anni, fino a circa 8 anni fa. Dopo la diagnosi le cose vanno bene: è necessario un controllo al Centro ogni 1-2 anni; ammalata raramente, 1-2 volte all'anno, ed è sufficiente un trattamento antibiotico per os per ristabilire le condizioni generali e ridurre la tosse, far scomparire l'espettorazione. I sintomi sono minimi ed il programma di fisioterapia viene eseguito di fatto solo al bisogno ed in modo molto originale e personalizzato.

Cresce, diventa adolescente ed adulta. **Si laurea in Fisica e si sposa. Trova un lavoro, che le piace e la gratifica.** In questa fase vi è necessità di un ciclo antibiotico ev. all'anno e di 2-3 cicli antibiotici per os. Non porta con sé documenti della sua storia clinica e faccio fatica a ricostruire gli eventi (come è andata la spirometria negli anni, come si è modificata la radiografia del torace? quali complicanze?). Per quanto riguarda i germi isolati nelle vie aeree, mi riferisce della **presenza costante di *Burkholderia cepacia complex* da molti anni** (non è noto quale Bcc).

“Perché è venuta in consulenza da me?” - “La mia storia è cambiata **negli ultimi 2 anni. Faccio fatica a muovermi ed ho il fiatone a fare le cose più semplici**, come camminare per andare a fare la spesa sotto casa. Sono molto stanca e mi dimentico del mio fiato solo quando sono seduta o a letto. Ma anche a letto devo stare semi-seduta.” “I trattamenti antibiotici sono incisivi, la fanno stare meglio?” “Sì, mi sembra di recuperare un po', mi sento più in forze mentre li faccio e per qualche giorno dopo la loro sospensione. **Ma ora le necessità di antibiotico sono aumentate**, devo fare almeno 4 cicli antibiotici ev. all'anno e cicli antibiotici per os ogni mese”. “Chi l'aiuta per i lavori domestici e la terapia?” “**Mia madre e mia sorella mi sono molto vicine e mi danno una mano. Non mi capiscono.** Mi incitano

ad uscire, a darmi da fare, a muovermi, a reagire. Io non ho forze ed ogni movimento mi fa venire il fiatone. **Credono che sia depressa**". "Ha qualche ragione per esserlo?" **"Mi sono separata da mio marito da qualche mese. Sono molto emotiva ed ansiosa.** Ci sono delle ragioni per un certo stato d'animo ma **seno che la malattia sta avendo il sopravvento su di me**". "Ed i medici del Centro che cosa Le consigliano?" "Mi suggeriscono le cure, che faccio scrupolosamente ma che poco incidono sulla mia vita. Vediamo come va, dicono. Si vive alla giornata. Mi hanno fatto prendere il saturimetro: abbiamo verificato che l'ossigenazione nel sangue è scarsa. Per questa ragione abbiamo deciso di fare l'ossigeno di notte e così il riposo notturno è più tranquillo". **"Ed il lavoro?" "Non vado tutti i giorni, ma appena me la sento. I miei capi conoscono il mio problema e sono comprensivi"**".

Faccio l'esame clinico. Ha un buon stato nutrizionale. Interrompe le frasi per riprendere il fiato, facendo profonde inspirazioni con rientramenti del giugulo. Le mucose labiali e del letto ungueale sono cianotiche. Il torace è "a botte" con una discreta cifosi dorsale. La frequenza respiratoria è 22/min ed a riposo non è evidente distress respiratorio. All'ascoltazione del torace si apprezzano un vistoso soffio bronchiale in corrispondenza del lobo superiore destro ed una pioggia di rumori umidi a livello di entrambi i lobi superiori. Il cuore è tachicardico (110 bpm) e si apprezza un rinforzo del secondo tono.

Si riveste ed appena si siede il saturimetro indica un valore della saturazione in ossigeno dell'emoglobina dell'86%; il valore sale gradualmente in 5-6 minuti a 91-92%. **E' sola nell'ambulatorio. Chiama la sorella con il cellulare per invitarla a sentire insieme a lei le mie conclusioni ma non riesce a comunicare. "Pazienza. Mi dica, cosa pensa di me?"**

Le rispondo che mi mancano molti elementi di conoscenza ma che riconosco che la malattia è progredita molto, incide pesantemente sulla vita di ogni giorno e che la terapia è ormai poco efficace.

Quando le illustro che per lei vi è la prospettiva del trapianto di polmoni ha un pianto non trattenuto, liberatorio. "Per quale ragione piange?" "Nessuno mi ha mai detto che c'è qualcosa da fare, oltre alle terapie che servono ormai poco. Non mi spaventa il trapianto, purchè si faccia qualcosa, non posso restare così." Ho spiegato l'essenziale del trapianto di polmoni, della mortalità di circa il 30% nel primo anno di lista d'attesa, della mortalità di circa il 15-20% nel periodo perioperatorio ed entro il primo anno, dei pochi dati sui risultati a distanza ma degli **indubbi vantaggi immediati sulla qualità di vita, della terapia e delle possibili complicanze nel periodo successivo. **Non le ho nascosto che i medici hanno molte incertezze nel suo caso**, poiché i risultati ottenuti in presenza di infezione polmonare cronica da Burkholderia cepacia complex sono stati meno buoni rispetto ai pazienti con la stessa malattia ed infezione polmonare da altri germi. Le complicanze infettive possono essere più precoci e severe ed alcuni Centri Trapianto hanno dimostrato che il rischio di morte subito dopo il trapianto e nel primo anno post-trapianto è maggiore rispetto al dato precedente, che si riferisce agli altri pazienti. **Le ho spiegato che alcuni Centri Trapianto anche in Italia, non tutti, sconsigliano il trapianto in questi casi.****

Le ho proposto un ricovero per riparlare di questa scelta, per chiarire se la terapia in ospedale possa essere più incisiva di quella a casa e per verificare il genomovar di Bcc (nel 50-60% dei casi di tipo III in Italia).

"A me basta sapere che il trapianto si possa fare da qualche parte. Non posso pensare di continuare così. Ho della confusione nella testa ma ora ho una speranza" mi dice con un sorriso e mi stringe la mano. La saluto dicendole che ne avrei parlato anche con i colleghi del suo Centro di riferimento.

Non ho avuto dubbi durante il colloquio con la Sign. ra L. H.: la mia proposta del trapianto polmonare probabilmente era in contrasto con la posizione dei miei colleghi, ma credo sia giusto offrire una "strada" da percorrere dopo una vita, in cui il desiderio di normalità ha fatto i conti con una malattia cronica, presente dalla nascita, che si aggrava inesorabilmente, seppur lentamente. E' una "strada" difficile, ma veramente pochi decidono di non intraprenderla. Ci vorrà diverso tempo prima che le incertezze sulla prognosi in questo caso siano opportunamente definite: nel frattempo, possiamo metterci nella prospettiva di valutare come ridurre i rischi anche in questi casi, come alcuni sembrano suggerire (inclusione più precoce, terapia più aggressiva nel periodo peri-operatorio, diversa modulazione della terapia immuno-soppressiva nel post-trapianto).

La narrazione si conclude con l'espressione "non ho avuto dubbi durante il colloquio...credo sia giusto offrire una strada da percorrere". Questa affermazione, seguita da una ben precisa motivazione, è espressione di un *habitus* alla valutazione, di una capacità di coniugare le conoscenze scientifiche alla storia individuale del paziente e ai suoi delicati risvolti psicologici; essa rappresenta una possibile risposta al quesito: è giusto fare ciò che tecnicamente potrebbe essere fatto, anche se in presenza di alcune possibili controindicazioni? Questa risposta non è *la Risposta*, ma *una* delle possibili soluzioni del complesso quesito. Non avere dubbi non significa ritenere inutile un confronto; dalla narrazione, nel suo insieme, emerge la consapevolezza che l'autonomia da ricercare e rispettare nella relazione di cura è un'autonomia di tipo relazionale, che quindi si nutre di confronto e di dialogo e soprattutto di ascolto.

Ed è proprio con questo spirito che ora apriamo il dialogo, a cominciare dalla voce di un altro medico, il dottor Tiberio Oggioni, Responsabile del DH Trapianto Polmonare della Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Egli, relativamente al caso narrato, si è così espresso:

Il caso della signora L. H. ci fa porre l'attenzione sull'indicazione al trapianto polmonare per i pazienti con fibrosi cistica ed in particolare per quelli con infezione da Burkholderia cepacia complex.

Il primo punto che vorrei sottolineare riguarda più in generale per tutti i pazienti con fibrosi cistica l'individuazione del momento opportuno in cui formulare la proposta di inserimento in lista d'attesa per trapianto polmonare.

Le recenti linee guida dell'International Society of Heart and Lung Transplantation del 2006 hanno ricordato che **l'obiettivo primario del trapianto polmonare**

è il miglioramento della sopravvivenza e solo secondariamente un beneficio in termini di qualità di vita. In generale un paziente dovrebbe essere riferito ad un centro trapiantologico per una valutazione quando l'aspettativa di vita è inferiore al 50% entro 2-3 anni o il paziente si trova in classe funzionale NYHA III/IV, sintomatico quindi già per sforzi lievi o a riposo.

Nella fibrosi cistica la variabilità del decorso di malattia rende difficoltoso individuare ben definiti fattori prognostici. Sono stati comunque identificati alcuni parametri clinico-funzionali per orientare i Centri Fibrosi Cistica nel decidere quando consigliare ai pazienti e alle loro famiglie una valutazione presso un centro trapiantologico: prove funzionali spirometriche che mostrano un FEV₁ minore del 30% del predetto o in rapido declino; la necessità di un ricovero in reparto intensivistico per riacutizzazione respiratoria; l'aumento della frequenza delle riacutizzazioni bronchitiche richiedenti terapia antibiotica; pneumotoraci ricorrenti; recidive di emottisi non controllate da embolizzazione. Per gli specialisti del Centro Trapianto sarà quindi possibile, seguendo il paziente in collaborazione con il centro Fibrosi Cistica di riferimento, decidere quando procedere all'inserimento in lista d'attesa per trapianto, nel contesto di un **giudizio globale sull'evoluzione di malattia e delle possibili comorbidità del singolo paziente**. In particolare la necessità di supporto di O₂ per ipossiemia, come nel caso della signora L. H., che peraltro avrebbe indicazione a utilizzarlo anche sotto sforzo, l'instaurarsi di un peggioramento ventilatorio con ipercapnia che necessita di ventilazione non invasiva, e lo sviluppo di un quadro di ipertensione polmonare (per la signora L. H. il riscontro all'auscultazione cardiaca di

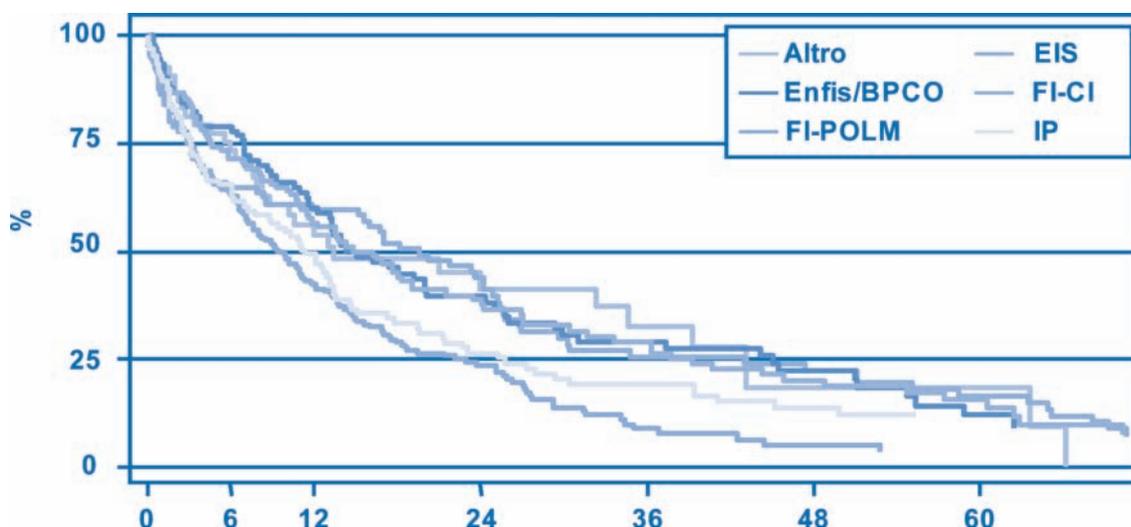
rinforzo del II tono potrebbe essere segno di ipertensione polmonare) costituiscono criteri di riferimento per inserire il paziente in lista d'attesa.

In questa decisione occorre inoltre tener conto del numero di donazioni d'organo per anno e del sistema di assegnazione degli organi in ciascun Paese, fattori che determinano i tempi di attesa e quindi il rischio di mortalità in lista. In Italia, dove negli ultimi anni il numero di trapianti/anno è stato compreso tra gli 85 del 2004 e i 110 del 2007, dall'inizio dell'attività trapiantologica **tutti i Centri hanno sempre adottato un criterio di allocazione degli organi basato sui dati prognostici di ciascuna patologia e sull'evoluzione di patologia del singolo paziente, con lo scopo di trapiantare i pazienti con maggior rischio di mortalità**.

Per i pazienti con fibrosi cistica, che rappresentano la seconda patologia di indicazione al trapianto in Italia (27.9%), la mediana di attesa per i pazienti trapiantati è risultata di 11.6 mesi (RI: 4.4 – 20.9), con una mortalità in lista d'attesa del 33.6% e con una mediana di sopravvivenza dei pazienti non sottoposti a trapianto di 16 mesi (figura 1). Considerando la vicinanza tra mediana di attesa per i pazienti trapiantati e la mediana di sopravvivenza di chi purtroppo muore prima del trapianto, risulta sicuramente auspicabile per alcuni pazienti con fibrosi cistica un riferimento più precoce ad un Centro Trapianto, per poter ridurre, pur in presenza di un numero limitato di donazioni, la mortalità in lista d'attesa.

L'obiettivo di ridurre la mortalità in lista e portare una maggior percentuale di pazienti con fibrosi cistica al trapianto è confortato dal fatto che i pazienti con questa patologia presentano, anche nei risultati del Registro Italiano

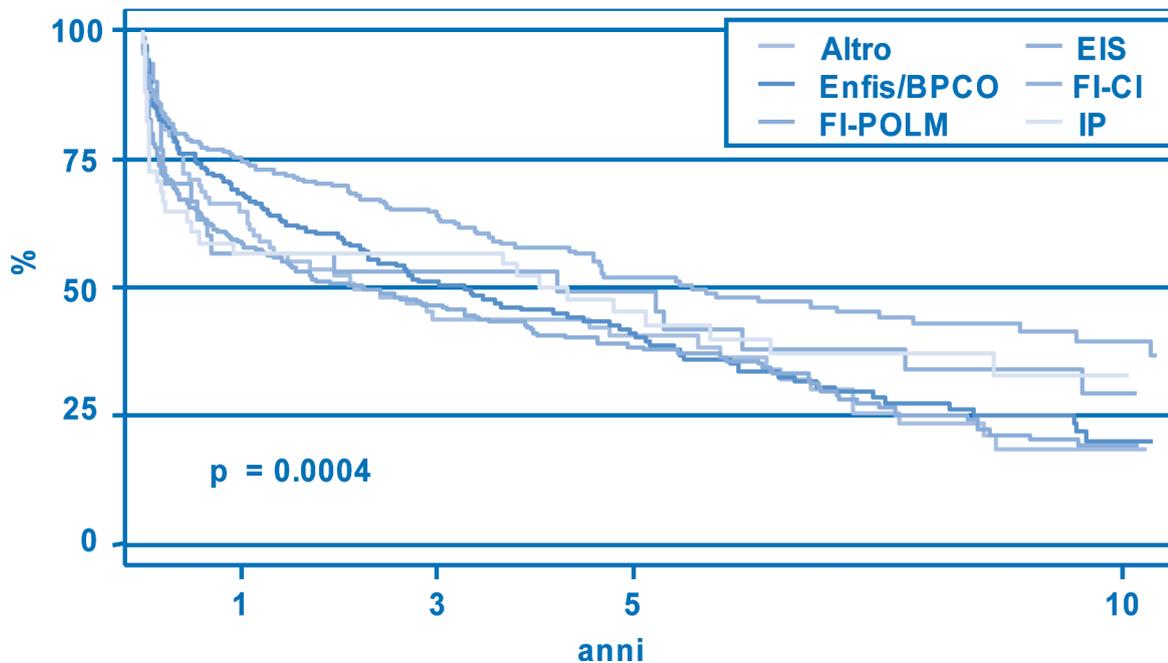
Figura 1: Curve di sopravvivenza dei pazienti inseriti in lista d'attesa, per patologia



Enfis/BPCO: Enfisema/Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; FI-POLM: fibrosi polmonare (UIP-NSIP); EIS: cardiopatia congenita (sindrome di Eisenmenger); FI-CI: fibrosi cistica; IP: ipertensione polmonare. Le curve di sopravvivenza sono state effettuate con il metodo Kaplan-Meier e i confronti tra gruppi con il log rank test.

La Figura è tratta da: Oggionni T, Vitulo P, Tinelli C, Morosini M, Fracchia C, Pozzi E. Il Registro Italiano di Trapianto Polmonare dell'AIPO: anni 1991-2007. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2009; 1 (in corso di stampa).

Figura 2: Curve di sopravvivenza post-trapianto, per patologia



Enfis/BPCO: Enfisema/Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; FI-POLM: fibrosi polmonare (UIP-NSIP); EIS: cardiopatia congenita (sindrome di Eisenmenger); FI-CI: fibrosi cistica; IP: ipertensione polmonare. Le curve di sopravvivenza sono state effettuate con il metodo Kaplan-Meier e i confronti tra gruppi con il log rank test.

La Figura è tratta da: Oggionni T, Vitulo P, Tinelli C, Morosini M, Fracchia C, Pozzi E. Il Registro Italiano di Trapianto Polmonare dell'AIPO: anni 1991-2007. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2009; 1 (in corso di stampa).

di Trapianto Polmonare che abbiamo appena pubblicato, una curva di sopravvivenza migliore rispetto alle altre patologie, 75.2% al primo anno fino al 39.4% a 10 anni dal trapianto (figura 2).

La principale causa di mortalità nel primo anno, escludendo l'importanza della disfunzione primaria dell'organo trapiantato e le complicanze più genericamente perioperatorie nel primo mese post-trapianto, è rappresentata globalmente per tutte le indicazioni al trapianto dalle infezioni, in particolare a carico dell'apparato respiratorio, mentre successivamente il rigetto cronico, che si manifesta come sindrome da bronchiolite obliterante, rappresenta la principale limitazione alla sopravvivenza a lungo termine dopo il trapianto.

Anche le complicanze del trapianto sono quelle comuni a tutti i trapianti di organi solidi correlati alla terapia immunosoppressiva: diabete, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, dislipidemia, osteoporosi. Comunque i dati disponibili sulla qualità di vita dopo trapianto polmonare nel nostro Paese, che avevamo raccolto con uno studio trasversale del 2006 su 129 pazienti, di cui 29 con fibrosi cistica, trapiantati in 5 Centri, confermavano i buoni risultati noti anche da altri studi, con 90% dei pazienti che riferivano un cambiamento rispetto allo stato di salute, misurato con il questionario SF36, da buono a eccellente, e con il 30% dei pazienti che riprendeva l'attività lavorativa dopo il trapianto.

Per quanto riguarda la condizione di infezione cronica

polmonare da *Burkholderia cepacia complex* della signora L. H., gli studi ad oggi disponibili permettono di distinguere un diverso rischio di mortalità post-operatoria per complicanza infettiva per i pazienti con infezione da altre specie di *Burkholderia* non cenocepacia rispetto ai pazienti colonizzati da *Burkholderia* cenocepacia (genomovar III).

Nel primo caso si evidenzia una tendenza ad un aumentato rischio di mortalità perioperatoria rispetto ai pazienti non colonizzati da *Burkholderia*, non sempre significativo e comunque tale da non determinare un peggioramento delle curve di sopravvivenza nel medio e lungo termine, che si mantengono peraltro migliori rispetto a quelle di altre patologie che pongono indicazione al trapianto polmonare (figura 2). La sola infezione da *Burkholderia* non cenocepacia non dovrebbe pertanto costituire una controindicazione alla valutazione trapiantologica.

Per i pazienti invece colonizzati da *Burkholderia* cenocepacia il riscontro di un più elevato e significativo rischio di mortalità per infezione nel periodo perioperatorio, che costituisce presso alcuni Centri Trapianto una controindicazione all'inserimento in lista, richiede anche ai Centri Trapianto nei quali non costituisce controindicazione assoluta una valutazione individualizzata del singolo paziente, che tenga conto dello stato nutrizionale, delle comorbidità e delle possibili difficoltà

chirurgiche, per un giudizio finale di trapiantabilità.

Sicuramente comunque in tutti i pazienti con infezione da *Burkholderia cepacia complex* una diversa modulazione del trattamento immunosoppressivo, ad esempio non utilizzando la terapia di induzione nei Centri dove il protocollo normalmente la prevede, uno svezzamento precoce dalla ventilazione meccanica, una terapia antibiotica adeguata nel periodo post-operatorio, che utilizzi o meno test di combinazione di sensibilità antibiotica, sono strumenti necessari per ottenere un buona evoluzione post-operatoria.

Da questo intervento si ricavano non solo informazioni utili ad inquadrare il problema che caratterizza il caso della signora L. H., ma anche un'indicazione a fondare il giudizio di trapiantabilità su una valutazione estremamente contestualizzata al singolo paziente, nel tentativo di superare, e non certo ignorare, il carattere di assolutezza della controindicazione legata alla presenza di *Burkholderia cepacia complex*. La consapevolezza che i vari centri trapianti non si pongono di fronte al problema con il medesimo atteggiamento, sembra consentire uno spazio per la valorizzazione dell'autonomia del medico/équipe curante e del paziente. Autonomia che si fonda sulla conoscenza del problema e non sulla sua sottovalutazione.

Per una lettura quanto più possibile completa del caso ci è sembrato importante dare voce anche a dei fisioterapisti, in quanto estremamente coinvolti nella cura dei pazienti come la signora L. H.. Ecco il contributo di Maria Carla Guenza, Carla Ferrari e Maria Antonietta Spanò dell'UO Recupero, Rieducazione Funzionale e Fisioterapia dell'Istituto G. Gaslini di Genova:

Il trapianto rappresenta una importante possibilità di sopravvivenza ed un altrettanto importante miglioramento della qualità della vita per i pazienti con Fibrosi Cistica. Questa possibilità ha modificato in modo radicale l'approccio a questi pazienti. Da un rassegnato accompagnamento nelle ultime fasi della malattia si è passati a terapie sempre più aggressive ed invasive, che possono permettere di arrivare nelle migliori condizioni ad affrontare il trapianto, basti pensare alla ventilazione non invasiva o alla PEG. Questo carico di terapie diventa sempre più gravoso mano a mano che la malattia progredisce e le condizioni cliniche si fanno più critiche, fino, in certi casi, a rasentare l'accanimento terapeutico ma deve essere portato avanti con determinazione fino al momento dell'intervento.

Solamente un paziente ben motivato e conscio di quello che questo percorso richiede è in grado di affrontare questa fase. Non sempre il paziente riesce ad arrivare a questo traguardo, nonostante il grande impegno e le energie impiegate. Quindi è necessario, quando ormai la malattia non risponde più alle terapie, **prendersi cura del malato in modo attivo e globale**, cercando di alleviarne il dolore e gli altri sintomi ponendo **particolare attenzione alle problematiche psicologiche, sociali e spirituali.**

La scelta di proporre ad un paziente il trapianto è perciò un momento difficile, che deve essere frutto di una valutazione attenta: **il ruolo del team curante non è quello di sostituirsi al paziente nella decisione,**

ma piuttosto è indispensabile “prendere insieme le decisioni” (*mutual decision making*) e questo presuppone che il paziente sia messo in condizione di comprendere le informazioni fornite così come tutte le implicazioni connesse e quindi prendere una decisione consapevole.

L'operatore deve impedire che speranze e sentimenti personali legati all'affetto influenzino inconsciamente tale decisione.

Spesso si rischia di assistere alla difficoltà di portare avanti una decisione presa con poca convinzione, in assenza di strumenti adeguati o senza che il paziente riesca a trovare le energie necessarie ad effettuare tutte le terapie per superare le fatiche legate al periodo di attesa di trapianto.

Comprendiamo, allora, come la scelta di non trapianto, se consapevole, così come la decisione di abbandonare tale percorso, quando già intrapreso, non dovrebbero essere vissute come una sconfitta, ma devono essere sostenute con decisione e volontà da parte degli operatori della salute.

Nella nostra cultura si è convinti che il fine ultimo di “curare” sia quello di guarire, quindi una morte precoce, come spesso avviene in Fibrosi Cistica, è spesso vissuta dagli operatori sanitari come una sconfitta o una fatalità. E' necessario riformulare l'obiettivo del nostro intervento, che deve essere il “**prendersi cura**” del malato, questo significa mettere al primo posto la qualità della vita di quella specifica persona, **tenendo conto dei suoi bisogni, della sua volontà e delle sue convinzioni riguardo alla malattia, aiutandola a vivere e a morire nelle migliori condizioni possibili.** Quindi non necessariamente accanirsi nel tentativo di una sopravvivenza talvolta impossibile. Per riuscire in tutto questo è necessario il supporto di tutto il team curante che deve garantire a ciascun operatore la possibilità di un confronto, di aiuto e di sostegno per il carico emotivo che la gestione di un malato in questa fase richiede.

Il fisioterapista può avere in questa circostanza un ruolo importante che deriva dalle caratteristiche della sua professione, professione considerata *high touch*: egli, infatti, si trova a dividere con il paziente uno spazio molto intimo che prevede un contatto fisico vero e proprio (necessario per espletare le manovre fisioterapiche). Tutto questo inevitabilmente porta nel tempo all'abbattimento di barriere “formali” e all'instaurarsi di un rapporto di confidenza e condivisione.

Il caso proposto vede una signora apparentemente molto convinta e motivata ad affrontare la realtà del trapianto; la presenza di una infezione da Bcc non dovrebbe rappresentare una controindicazione assoluta alla possibilità di trapianto anche se la letteratura ha evidenziato maggiori problematiche in casi analoghi. Per quello che riguarda il compito del fisioterapista sarà necessario intensificare il programma di drenaggio bronchiale ed impostare un programma di riallenamento allo sforzo. Data la necessità di intensificare i programmi, diventa indispensabile un'alleanza terapeutica forte per sostenere il paziente in questo faticoso percorso (è stato ampiamente dimostrato come generalmente la fisioterapia sia ritenuta dai pazienti con Fibrosi Cistica molto impegnativa, noiosa ed interferisca nella vita giornaliera più di altre terapie). Perché questa alleanza si concretizzi è necessario riuscire ad instaurare **una buona comunicazione col paziente**, basata sulla disponibilità a dare informazioni obiettive,

complete, scovre da “manipolazioni” che possano generare nel paziente confusione e fraintendimenti. Inoltre in caso di peggioramento delle condizioni cliniche sarà necessario modificare il programma impostato utilizzando nuovi strumenti, adattandolo alle necessità, cercando di trovare insieme al paziente soluzioni per le difficoltà e gli ostacoli individuati, incoraggiandolo e sostenendolo. **Incoraggiare non significa però fingere un falso ottimismo o minimizzare le difficoltà, bensì porre una maggiore attenzione alla valutazione obiettiva e realistica di quello che succede.**

In conclusione ci sembra fondamentale sottolineare la necessità di **formulare un progetto comune a tutto il team di cura e condiviso col paziente**, supportato da una comunicazione non contraddittoria, finalizzata ad un adeguato contenimento del malato sia dal punto di vista fisico, sia psicologico in modo da gestire nel miglior modo possibile questo complesso percorso.

L'intervento delle fisioterapiste ha evidenziato molteplici concetti che risultano fondamentali per una lettura bioetica del caso; questo denota che i professionisti che hanno un contatto così intimo con i pazienti non possono che sviluppare l'attitudine alla condivisione di un percorso, qualunque esso sia. La condivisione si fonda su una vera comunicazione, sulla gestione della realtà mediante la valorizzazione della speranza che non diventa mai illusione o alterazione delle conoscenze, sul rispetto delle scelte del paziente; rispettare un malato di cui ci si prende cura significa non sostituirsi a lui e non lasciarlo solo a scegliere senza avergli prima fornito gli strumenti necessari. Dal contributo sopra esposto si evince che il riconoscimento dell'autodeterminazione è una cosa complessa che in modo concreto interpella la responsabilità dei curanti, chiamati non solo a “curare”, ma soprattutto a “prenderci cura” dei loro assistiti.

Il caso della signora L. H. necessita di una lettura non solo di carattere scientifico-assistenziale ed è così che abbiamo deciso di richiedere il contributo anche del dottor Bruno Magliona, ricercatore medico legale dell'Università di Parma e dottore di ricerca in deontologia ed etica medica. Egli ha formulato il seguente parere:

Gli elementi principali che dal punto di vista medico legale possono essere sottolineati nel caso della signora L. H. sono i seguenti:

-risulta imprescindibile un'informazione ampia e dettagliata, che comprenda valutazione del quadro clinico attuale, giudizio prognostico, possibilità di trattamento (sia farmacologico che, eventualmente, chirurgico);

-per quanto riguarda nello specifico il problema dell'inserimento in lista di attesa per trapianto polmonare di pazienti con fibrosi cistica e con Bcc Cenocepacia, occorre a mio avviso prospettare, statistiche alla mano, i risultati del trapianto polmonare, anche alla luce di eventuali comorbidità che, in aggiunta alla colonizzazione da Bcc Cenocepacia, potrebbero ulteriormente condizionare l'outcome del trapianto;

-se a parere del medico le probabilità di outcome positivo sono, per l'insieme di fattori citato, estremamente basse, senza apprezzabili miglioramenti in termini di qualità della vita, il medico non può esimersi dal fornire, con le opportune

cautele e nell'ambito di un adeguato processo di counselling, il proprio parere sfavorevole rispetto all'opportunità di un trapianto;

-la decisione ultima deve comunque essere rimessa al paziente, al quale andranno fornite adeguate informazioni anche in merito all'orientamento del centro trapianti di riferimento e all'eventuale difforme orientamento seguito da altri centri trapianti;

-potrebbe infine essere opportuno attivare, dove possibile, un processo di clinical ethics consultation, in grado di garantire un approccio multidisciplinare alla soluzione dei singoli casi.

Richiamiamo l'attenzione del lettore sul fatto che il contributo di carattere medico legale ha delle profonde assonanze con quelli delle fisioterapiste e dei medici; questo non deve stupire, in quanto l'interdisciplinarietà se diventa un metodo di lavoro, un atteggiamento mentale e professionale dei singoli operatori non può che creare convergenze.

Nel tentativo di leggere la narrazione del caso clinico non tanto come “caso”, quanto come “narrazione biografica”, ricca di aspetti esistenziali non sottovalutabili, abbiamo chiesto ad un paziente trapiantato di aiutarci in questa complessa lettura, nella convinzione che certi aspetti possano essere colti e valorizzati solo da quanti hanno fatto e fanno esperienza personale di malattia:

La fibrosi cistica è una **compagna** che si fa sempre più presente nella vita dei pazienti e, in un determinato momento, essa si mostra con tutta la brutalità che le appartiene: la sua **presenza diventa ingombrante e quindi soffocante.**

I cicli di antibiotico per vena, sempre più frequenti, presentano benefici progressivamente più ridotti e, mano mano, non si è più in grado di camminare, di lavarsi autonomamente, di vestirsi o di spogliarsi; anche il pasto spaventa, perché appesantisce e riduce la capacità respiratoria: **la vita non ha più qualità e non c'è motivo perché si combatta per mantenerla.**

Aumenta la percezione che è sempre più vicino il momento nel quale tutto sarà perduto, anche perché si è consapevoli che, quell'opportunità che altri pazienti hanno, **il trapianto di polmoni, per te non ci sarà**, in quanto portatore di una ulteriore patologia, ritenuta **“causa escludente”**.

Matura così la necessità di anticipare il “momento”, per rendere meno dura l'attesa per te e per i tuoi cari: ti senti pervaso da “quell'egoismo” che esclude finanche il farsi carico degli altri affetti che lasci; **prevale la necessità di lenire la propria sofferenza, non più gestibile, non più sopportabile.**

Inaspettatamente, il tuo Centro di cura CF, ti propone di verificare se qualche Centro trapianti, in Italia o all'estero, sarebbe disponibile a **“mettersi in gioco” con te**, così da verificare se possa superarsi l'impedimento dell'esclusione, che ti accompagna assieme alla Fibrosi Cistica.

È questo un **momento indimenticabile che ti emoziona nel tuo “di dentro”**, perché ti consente di **riaccendere una fiavole luce di speranza, proprio in costanza della decisione... che non valeva la pena combattere.**

È questo il momento in cui il tuo **pensiero viene travolto dalle valutazioni più diverse**, che sono tipiche dei pazienti

che decidono di entrare in lista d'attesa per il trapianto di organi.

Vivi un periodo ricco di **preoccupazioni e di paure**: gli incubi, soprattutto notturni, non ti abbandonano mai, così come quell'asfissia che sembra prendere in ogni momento il sopravvento e che ti costringe ad una forzosa fame d'aria, che non trova appagamento.

E pur tuttavia, essi sono "meno pesanti", nella consapevolezza che hai vissuto il periodo in cui "tutto era perduto"... **E, mentre sugli altri pazienti bisogna "lavorare" perché vedano nel trapianto un'opportunità, ti rendi conto che tu così lo hai percepito**, dal momento che ti è stata chiesta la disponibilità a ricercare un Centro trapianti disponibile ad esserti **compagno di avventura**, assieme al tuo Centro CF.

Sovente ti chiedi se tu non abbia "rubato" quegli organi a qualche altro paziente che ne aveva più "diritto" di te, per prospettiva di vita.

La risposta a questa grave "colpa" la si potrà dare solo nel tempo, sperando che tu possa essere la testimonianza positiva di un'ipotesi nella quale, con te, ha creduto il tuo Centro CF e quello che ti ha trapiantato, peraltro aprendo nuovi orizzonti per chi ti segue, che tesaurizza la tua esperienza.

E mi soviene, a tal proposito, il delicato momento nel quale ho sottoscritto un puntuale, circostanziato ed articolato "consenso informato", dove il Centro trapianti mi sottolineava che, per il mio caso, non c'era né esperienza concreta, né letteratura medica di riferimento e **solo verbalmente mi veniva comunicata la loro convinzione**, che fossero prevalenti le probabilità di buona riuscita dell'intervento.

E non dimentico **l'imbarazzo di quei medici**, nel sottolinearmi le incognite della questione, inconsapevoli che **in me la decisione era comunque definitivamente matura**, escludente ulteriori ripensamenti e titubanze di sorte.

Oggi che **mi è stata ridonata la vita attraverso il trapianto**, sono consapevole che le intuizioni dei medici che mi hanno accompagnato nell'esperienza, erano **ponderate**.

Oggi mi rallegro di aver **contribuito a creare nuovi orizzonti per la scienza**, che mi ha immediatamente ripagato **restituendomi alla vita**.

Il prezioso contributo del paziente evidenzia l'importanza della comunicazione con i curanti e soprattutto ci consente di mettere a fuoco alcuni fondamentali aspetti psicologici della storia, che ora analizzeremo mediante la riflessione della dottoressa Alessia Grande, Psicologa Clinica Psicoterapeuta del Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sez. ADULTI, di Orbassano (Torino):

La decisione rispetto alla proposta e all'inclusione in lista trapianto di un paziente affetto da Fibrosi Cistica coinvolge la persona, in quanto malata e in una particolare e delicata fase di malattia, il suo entourage oltre che sia le figure operanti nell'équipe del Centro FC - che l'ha seguita nel tempo e la segue come struttura di riferimento - che quelle del Centro Trapianti. Un **dialogo aperto e continuo fra le équipe e fra le équipe e il paziente è fondamentale, proprio perché la decisione finale risulta essere, comunque, mediata dal confronto con gli specialisti**

e caratterizzata da profonda incertezza emotiva.

La fase di comunicazione della prognosi rappresenta una rottura, una frattura rispetto al continuum esistenziale del paziente: quando anche la 'variabile' trapianto non viene considerata (o non viene proposta per ragioni di infezioni, complicanze...) alla persona e al suo nucleo familiare non restano alternative, non rimangono possibilità di scelta. Quest'ultimo punto apre questioni importanti e dolorose, quali la gestione della fase terminale, anziché quelle inerenti una possibile prognosi post-trapianto (complicanze, rischio per lo stato psichico, vulnerabilità sociale).

Nel caso in cui il trapianto sia proposto al paziente è importante che sia argomentato tramite un approccio integrato, costituito da elementi di pertinenza medica, tramite abilità comunicative congrue e valutazione psicologica. Gli aspetti pre-operatori (di lista d'attesa, tempistiche a livello statistico, possibili fasi di preparazione senza che poi si proceda con l'intervento, mortalità nel primo anno d'attesa e nel periodo perioperatorio, fra i molti citabili), quelli prettamente chirurgici (tipo di operazione, preparazione ed anestesia, invasività sul corpo, complicazioni...) e le dinamiche post-operatorie (terapia intensiva, degenza, farmaci immunosoppressivi, infezioni, rigetto...) sono argomenti da trattare, da spiegare per poter fornire al paziente un quadro esaustivo - delineato in modo chiaro e semplice - della situazione e poter valutare il suo livello di informazione, le attese, oltre che le fantasie sottese.

Risulta dunque fondamentale un intervento orientante, non influenzante, intriso di possibilità di tollerare l'incertezza connessa ad un argomento tanto delicato, in grado di promuovere riflessioni e valutare il livello di motivazione attuale. Un intervento non invasivo, ma possibilista, che faciliti proprio per la modalità di attuazione, un dialogo aperto, semplice ed empatico, una decisione consapevole e che tenga in debita considerazione sia le risorse individuali della persona che del suo contesto familiare. Proprio per tale ragione lo psicologo si trova, primariamente a valutare l'idea di immagine corporea del paziente, le sue ideologie-credenze oltre che aspetti fondamentali, e coinvolte per la scelta di un possibile trapianto, quali la capacità di tollerare le frustrazioni e di differire il piacere, il tipo di reazione emotiva di fronte agli eventi e l'affettività, le istanze di personalità, il pensiero e le modalità operative ed aggressive, le caratteristiche del sé e la qualità delle relazioni oggettuali. E' poi fondamentale valutare le paure del paziente, in particolar modo approfondire i vissuti negativi (tramite tecniche specifiche) che permettano, da parte del soggetto, una valutazione lucida e cosciente.

La cronicità-degenerazione della patologia e **l'inserimento in lista trapianto, dal punto di vista psicologico, sono da riportare alla storia del paziente** (come ha reagito agli eventi significativi di vita in passato? Erano presenti disfunzioni psichiatriche/disturbi psichici?..), **allo stato psicologico attuale** (nella valutazione di segni e sintomi psichici, alleanza terapeutica/relazione con i sanitari, vita sociale - lavoro/svago e relazioni interpersonali -), e **allo stato sociale attuale e dell'assistenza domiciliare** (residenza, caregiver, supporto).

Numerosi elementi devono essere oggetto di attenta valutazione da parte dell'équipe e argomento di discussione e condivisione durante i colloqui con il

paziente: il confronto e la possibilità di chiarimento sulle incertezze del percorso e dell'esito aiutano a **contenere, a livello emotivo, lo sgomento psicologico connesso al termine 'trapianto'. Il ruolo dello psicologo**, oltre la valutazione degli aspetti inerenti il problema, l'anamnesi psichica, gli eventi stressanti correlati, i problemi aperti... **deve fungere da ponte tra il paziente e l'équipe e da sostegno nelle diverse fasi dell'iter.**

CONCLUSIONE

La narrazione del caso della signora L. H. contiene una molteplicità di sollecitazioni di tipo bioetico che necessiterebbero di una distinta trattazione, al fine di una corretta ed esaustiva valutazione. I temi che traspaiono da questa storia possono essere inseriti nelle seguenti categorie: vita biologica/vita biografica, quantità/qualità della vita, qualità della comunicazione (comprensiva ma non certo riducibile all'informazione) tra terapeuti e paziente, appropriatezza delle terapie, bilanciamento rischi-svantaggi/benefici, contrasto di autonomia tra curanti e curato, e, non ultimo, il tema della giustizia allocativa (risorse che ruotano intorno al trapianto di polmone, organi compresi).

Nel complesso tema del contrasto tra la doverosità di tutela della salute e la limitatezza delle risorse disponibili, in questo caso gli organi disponibili per i trapianti, la bioetica può tentare di gettare un "ponte" tra gli aspetti maggiormente quantificabili/misurabili (EBM) e i valori e le aspettative dei singoli individui (difficilmente quantificabili/misurabili).

Il contributo della riflessione bioetica non vuol essere di tipo emotivo, ma quanto più possibile razionale, sia nei metodi che nei contenuti. La razionalità è sicuramente ciò che deve contraddistinguere le scelte sanitarie (sia dei politici, degli amministratori, sia dei clinici), nell'intento di perseguire obiettivi complessi. L'argomentazione bioetica si propone come "conforto etico" (termine totalmente privo di un'accezione palliativistica e svalutativa) anche per quanti si trovano a dover compiere scelte di "razionalizzazione" delle risorse, affinché essi non compiano opere di "razionamento" (almeno fintanto che ciò sarà possibile), contribuendo ad individuare il limite oltre il quale la compressione della "spesa" sarebbe inaccettabile, in quanto in contrasto con i diritti e i bisogni fondamentali degli individui. Per il personale sanitario è eticamente imperativo evitare gli "sprechi", ricercare sempre l'appropriatezza delle prestazioni, avvalendosi anche dell'aiuto di strumenti da non assolutizzare, né da demonizzare, come le linee-guida e i contributi della medicina basata sulle prove di efficacia (Evidence Based Medicine). Occorre non sottovalutare il fatto che per i clinici le scelte allocative sono connotate da una forte componente "emotiva" che può condizionare, non necessariamente in modo negativo, i risultati o quantomeno rendere le scelte molto più sofferte.

Non è qui possibile approfondire tutte le implicazioni etiche del caso in esame, ma riteniamo utile tentare di offrire una sua lettura avvalendoci di una "griglia concettuale di tipo bioetico", con cui "ascoltare" i contributi elaborati, al fine di poter rispondere al quesito iniziale: **è appropriato il trapianto di polmoni in pazienti con fibrosi cistica ed infezione polmonare cronica da Burkholderia cepacia complex?**

La risposta non potrà che scaturire dalla **composizione dei**

possibili "conflitti" tra gli "attori morali" del caso, dal delicato bilanciamento dei **benefici e dei rischi-svantaggi prevedibili per i soggetti** coinvolti. Il quesito iniziale potrà trovare un'indicazione della **soluzione "complessivamente più vantaggiosa"**, nella consapevolezza che solo raramente la scelta può essere "a costo zero".

I contributi offerti dai vari professionisti e dal paziente, quale soggetto portatore di specifica competenza, evidenziano che il diritto alla tutela della salute passa necessariamente attraverso la soddisfazione del diritto ad un'adeguata e completa informazione su diagnosi, prognosi, **alternative terapeutiche** e loro influenza sulla qualità di vita, del diritto al rispetto dell'autonomia decisionale, del diritto a perseguire un livello di qualità di vita ritenuto compatibile con la propria percezione di dignità. A fronte di tali diritti emerge comunque anche la consapevolezza del dovere di rispettare il principio di giustizia, non vanificando e non sprecando "risorse", non solo da parte dei professionisti sanitari, ma da parte dello stesso paziente che afferma di dover fare i conti con il senso di colpa per aver forse "rubato" un organo a qualcuno che ne aveva più "diritto", avendo una prospettiva di vita forse migliore.

Dai pareri espressi sembra quindi poter rilevare un'armonica convergenza su questo tipo di risposta: l'équipe curante deve fornire adeguate informazioni alla signora L. H., prospettando la possibilità del trapianto, a fronte di un complesso e contestualizzato bilanciamento rischi-costi/benefici, se raggiunge la convinzione che esso possa rappresentare il *the best interest* della paziente. Tale convinzione deve ovviamente confrontarsi con il "personale" bilanciamento della signora, che solo sulla base di un'adeguata informazione ricevuta e compresa, in piena autonomia, ma non da sola (importanza di un adeguato supporto psicologico), deciderà di sottoporsi o meno al trapianto. L'autonomia della paziente resta sovrana, è la base su cui si fonda la liceità morale, deontologica e giuridica della relazione terapeutica; essa però non annulla l'autonomia dei curanti, i quali conservano non solo il diritto, ma anche il dovere di elaborare ed esprimere il proprio convincimento clinico, nella profonda consapevolezza che per la paziente esso si traduce in dimensione esistenziale, terreno sacro su cui anche i terapisti devono "togliersi i sandali".

Per concludere, un'ultima considerazione in merito al diritto alla speranza e al dovere dei sanitari non solo di non annullarlo, ma di renderlo fruibile mediante un insieme articolato di informazioni veritiere, adeguatamente e correttamente veicolate, in assenza di pregiudizi o giudizi provenienti da una visione personale della vita. Tutti i pazienti, anche la signora L. H. non possono vivere se viene annullata la speranza, ma essi, sicuramente più dei curanti, conoscono il confine tra speranza ed illusione, e sono in grado, se opportunamente supportati, di vivere la vita all'ombra della **DISPERANZA**, ossia della consapevolezza che per tutti la vita è una "malattia terminale". I casi clinici dovrebbero essere tutte storie vissute alla luce della "disperanza", ossia del diniego della speranza vissuta in forma di inganno (personale o altrui), di un sentimento di accettazione lucida e consapevole della ineludibilità del destino, della consapevolezza della vanità delle illusioni.

P. Funghi,

Bioeticista, Università degli Studi di Siena
(patriziafunghi@yahoo.it)



“Randomized controlled trials” (RCT): cosa sono e come interpretarli in maniera critica

PARTE I:

CARATTERISTICHE DEGLI RCT E VALUTAZIONE DELLA LORO VALIDITÀ

Gli studi clinici controllati randomizzati (*randomized controlled trials*, **RCT**) sono studi sperimentali che permettono di valutare l'efficacia di uno specifico intervento in una determinata popolazione. Per intervento si intendono non soltanto terapie specifiche, ma anche interventi diagnostici, di screening, di educazione sanitaria o anche l'assenza di intervento. Essi si collocano all'apice della piramide delle evidenze, rappresentando il gold-standard nella valutazione dell'efficacia degli interventi grazie alla possibilità di minimizzare i “bias” (“disturbi” o “errori”) rispetto ad altri modelli di sperimentazione, le cui caratteristiche sono descritte nella tabella 1.

Il termine “controllato” significa che viene effettuata una comparazione tra gruppi simili, uno o più dei quali viene sottoposto all'intervento, l'altro rappresenta il gruppo di controllo, che riceve un trattamento diverso, nessun trattamento o il placebo. L'uso del placebo è eticamente giustificato se non è disponibile per il gruppo di controllo alcuna terapia di efficacia consolidata. L'uso del placebo, quando esiste già un trattamento, è anche illogico: un ricercatore è interessato a sapere se un nuovo intervento è migliore di quello già noto. Tuttavia la ragione principale del suo uso improprio consiste nella maggiore facilità di dimostrare l'efficacia di un nuovo intervento rispetto ad un placebo inefficace, mentre per mettere in evidenza possibili differenze o l'equivalenza fra due trattamenti efficaci è necessario che il numero di pazienti inclusi nella sperimentazione sia nettamente maggiore.

Un RCT può essere condotto “in aperto”, “in cieco” ed in “doppio cieco”. Quando possibile, quest'ultima modalità, che prevede che né lo sperimentatore né i pazienti coinvolti siano a conoscenza del trattamento assegnato, è preferibile

per ridurre la probabilità che gli uni o gli altri siano in qualche modo influenzati da tale conoscenza. Nei trials “in aperto” sperimentatore e pazienti conoscono il trattamento assegnato, nei trial in “cieco” sono solo gli sperimentatori a conoscerlo. Non è sempre possibile condurre un trial in “cieco” o “doppio cieco”: si pensi, ad esempio, ad un trial condotto per valutare l'efficacia della PEG (gastrostomia per via endoscopica) nei pazienti FC, che non può certo essere applicata in cieco, oppure a trial che valutino l'efficacia di un trattamento somministrato per via orale o inalatoria che ha un sapore particolare, non riproducibile con un placebo.

La caratteristica essenziale degli RCT è la *randomizzazione*, cioè i pazienti consecutivamente osservati vengono selezionati secondo predefiniti criteri di inclusione e di esclusione e vengono assegnati (allocati) al trattamento sperimentale o a un trattamento di controllo mediante un metodo casuale (random). Conseguenza diretta della randomizzazione è che ogni paziente ammesso al trial ha uguali probabilità di vedersi assegnato il trattamento sperimentale o quello di controllo. Questa procedura aumenta la probabilità (tanto maggiore quanto maggiori sono le dimensioni del campione) di avere gruppi a confronto omogenei, cioè simili sia per variabili prognostiche e di risposta alla terapia note, sia per quelle non conosciute, in modo che le differenze eventualmente osservate tra i due gruppi possano essere attribuite al trattamento. Sottraendo al medico la decisione terapeutica, la randomizzazione consente, inoltre, il disegno in doppio cieco, necessario quando gli obiettivi del trattamento sono influenzabili da componenti di valutazione soggettive.

Per garantire l'assoluta casualità di assegnazione, la randomizzazione deve essere eseguita attraverso rigorosi

Tabella 1. Modelli di sperimentazione clinica diversi dagli RCT

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con Controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v. 2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.

protocolli (attraverso computer, serie numerata di buste chiuse, etc.) che non diano alcuna possibilità allo sperimentatore di prevedere il braccio di trattamento a cui verrà assegnato il paziente (“allocation concealment”).

Quando la casualità di assegnazione non viene garantita (es. quando l’attribuzione si effettua alternando i pazienti o basandosi sul numero di cartella clinica) si parla di “quasi-randomizzazione”.

La randomizzazione non garantisce che i gruppi generati siano perfettamente identici e che le differenze osservate non siano dovute a sbilanciamenti casuali tra di essi. Per tale motivo è importante, all’inizio dell’analisi dei dati, la verifica della similitudine delle variabili prognostiche tra i gruppi randomizzati, per individuare quelle che eventualmente si siano distribuite in modo dissimile. L’analisi dei dati terrà conto di tali variabili, trattandole come possibili fattori confondenti ovvero utilizzando tecniche di analisi stratificata o multivariata.

Presupposto eticamente obbligatorio della randomizzazione è l’ipotesi che i trattamenti a confronto abbiano probabilità approssimativamente equivalenti di riuscire efficaci in quella categoria di pazienti a cui si rivolge la sperimentazione; l’obiettivo del trials può essere quello di dimostrare la superiorità del trattamento rispetto al controllo, oppure di dimostrarne la non inferiorità o equivalenza.

Gli RCT, tuttavia, non sono infallibili: numerosi trial su uno stesso trattamento possono infatti raggiungere risultati differenti o anche opposti. Questo può essere dovuto a molteplici fattori tra cui la diversa numerosità del campione (di cui si parlerà), che può essere adeguata in un trial e inadeguata in un altro, con conseguente risultato falsamente negativo in quest’ultimo, oppure la diversa gravità o fase di malattia, con conseguente maggiore o minore suscettibilità a rispondere ad una terapia. È necessario pertanto che chi legge un articolo che riporta un RCT sia in grado di valutarne la validità metodologica (*validità interna*) e sia in grado di interpretare la possibile eterogeneità di risultati fra un trial e l’altro. In altre parole, per ogni RCT analizzato è necessario comprendere se la metodologia di conduzione della ricerca ci permette di definire come “veri” i risultati ottenuti con l’intervento in condizioni sperimentali, cioè la sua *efficacy*. Il gruppo di lavoro di Evidence Based Medicine ha pubblicato su JAMA una guida all’uso degli articoli di terapia o di prevenzione (Gujatt GH et al. JAMA 1993;270:2598-2601 e JAMA 1994;271:59-63). Per rispondere alla domanda “*lo studio è condotto in maniera valida?*” si devono valutare un insieme

di indicatori metodologici di validità che sono descritti in tabella 2. Su alcuni di questi si basa l’indice di qualità dei trial più diffusamente adottato, quello di Jadad, nel quale si attribuiscono rispettivamente 1 o 0 punti per le risposte positive e negative alle seguenti domande:

- Lo studio è descritto come randomizzato?
- Lo studio è descritto come in doppio cieco?
- C’è una descrizione delle sospensioni di trattamento o dei drop-out?

Inoltre si aggiunge 1 punto alla randomizzazione e 1 punto alla cecità se sono metodologicamente appropriate, si sottrae 1 punto se sono inappropriate. Il punteggio massimo è 5; il trial si giudica di cattiva qualità se esso è inferiore a 3. È “appropriata” la randomizzazione che renda impossibile per gli sperimentatori prevedere l’assegnazione dei pazienti al gruppo intervento o a quello controllo. Il modo migliore per ottenere ciò è la sua effettuazione a distanza, per telefono o tramite computer, delegandola a un centro diverso da quelli che conducono il trial. La cecità, come detto, è assolutamente necessaria quando gli “end points” (esiti) implicano un margine di soggettività (es. interpretazione di imaging, presenza o intensità di sintomi soggettivi come il dolore), lo è meno per “end points” inequivocabili (es. morte).

La registrazione e la comunicazione delle sospensioni di trattamento e dei drop-out, cioè dei pazienti di cui si sono perse le tracce, forniscono informazioni sulla tollerabilità dell’intervento e sulla capacità degli sperimentatori di mantenere la compliance dei pazienti arruolati. Trial con più del 20% di sospensioni di trattamento e drop-out sono meno validi e devono essere considerati con cautela.

Come esempio di RCT eseguito su pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) consideriamo quello di Quan e coll.: “*A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities*” (J Pediatr 2001; 139:813–820). Esso si propone di dimostrare l’efficacia del trattamento con dornase alfa nei pazienti FC.

Tentiamo di dare una risposta a questa prima domanda: “*lo studio è condotto in maniera valida?*”

Si può vedere che l’assegnazione dei pazienti al trattamento è stata effettuata in maniera random. La sequenza di allocazione è stata generata da computer ed è stata condotta in un centro non coinvolto nello studio, che ha fornito ai vari centri partecipanti il farmaco e il placebo. Il successo della randomizzazione è stato verificato, come mostrato nella tabella 3, dalla quale si evince che le caratteristiche demografiche e la distribuzione dei principali fattori prognostici

Tabella 2. Indicatori metodologici di validità di un RCT

Indicatori metodologici di validità di un RCT (validità interna)
1. La randomizzazione è stata eseguita in modo che non possa essere previsto a quale trattamento sarà assegnato il prossimo paziente?
2. La distribuzione dei principali fattori prognostici noti è sufficientemente bilanciata fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli?
3. Il trial è condotto in doppio cieco o, altrimenti, l’end point del trattamento è osservabile e misurabile obiettivamente e senza bias (fattore di errore che può alterare i risultati del trial)?
4. Nell’articolo si riporta l’andamento di tutti i pazienti inclusi nel trial, ed è l’eventuale numero di pazienti perduti all’osservazione accettabilmente piccolo?
5. Gli obiettivi usati per la valutazione di efficacia del trattamento sperimentale (end point) sono importanti per il paziente o, se si tratta di end point surrogati, sono questi indicatori affidabili di end point importanti?

Characteristic	Dornase alfa (N = 239)	Palcebo (N = 235)
Age (y)	8.3 (1.4)	8.4 (1.5)
Sex (number of male/female)	126/113	121/114
Pulmonary function		
FVC (% predicted)	103 (12)	102 (12)
FEV ₁ (% predicted)	96 (15)	95 (16)
FEF ₂₅₋₇₅ (% predicted)	85 (29)	85 (31)
V _{E50} (% predicted)	87 (29)	87 (30)
Weight-for-age percentile (%)	47 (28)	43 (28)
Respiratory signs/symptoms (% of patient)		
Bronchial hyperreactivity/asthma-like symptoms	38	39
Clubbing	32	36
Daily sputum	12	14
Hemoptysis	0.4	2

Unless otherwise indicated, values are mean (SD).

Tabella 3. Caratteristiche demografiche dei due gruppi confrontati nello studio di Quan (*J Pediatr* 2001;139:813–20). Le differenze non sono statisticamente significative.

noti è sufficientemente bilanciata fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale ed i controlli. Lo studio è stato condotto in doppio cieco e la cecità è stata mantenuta fino alla sua conclusione. Chiara è la descrizione della frequenza e delle modalità di follow-up; per i due gruppi viene fornita una descrizione delle terapie respiratorie concomitanti all'inizio e alla fine dello studio, che non sono significativamente differenti, il che lascia supporre che i pazienti dei due gruppi

siano stati "gestiti" alla stessa maniera. Gli autori forniscono descrizioni circa le sospensioni del trattamento ed i drop-out, che si sono verificati nella percentuale del 13% (60 su 470), equamente distribuiti nei 2 gruppi (figura 1). Di questi soltanto 4 nel gruppo trattati e 1 nel gruppo controllo hanno sospeso il trattamento per eventi avversi. Complessivamente il punteggio di Jadad da me calcolato è 5, indice di buona qualità metodologica. Un'ultima domanda a cui rispondere

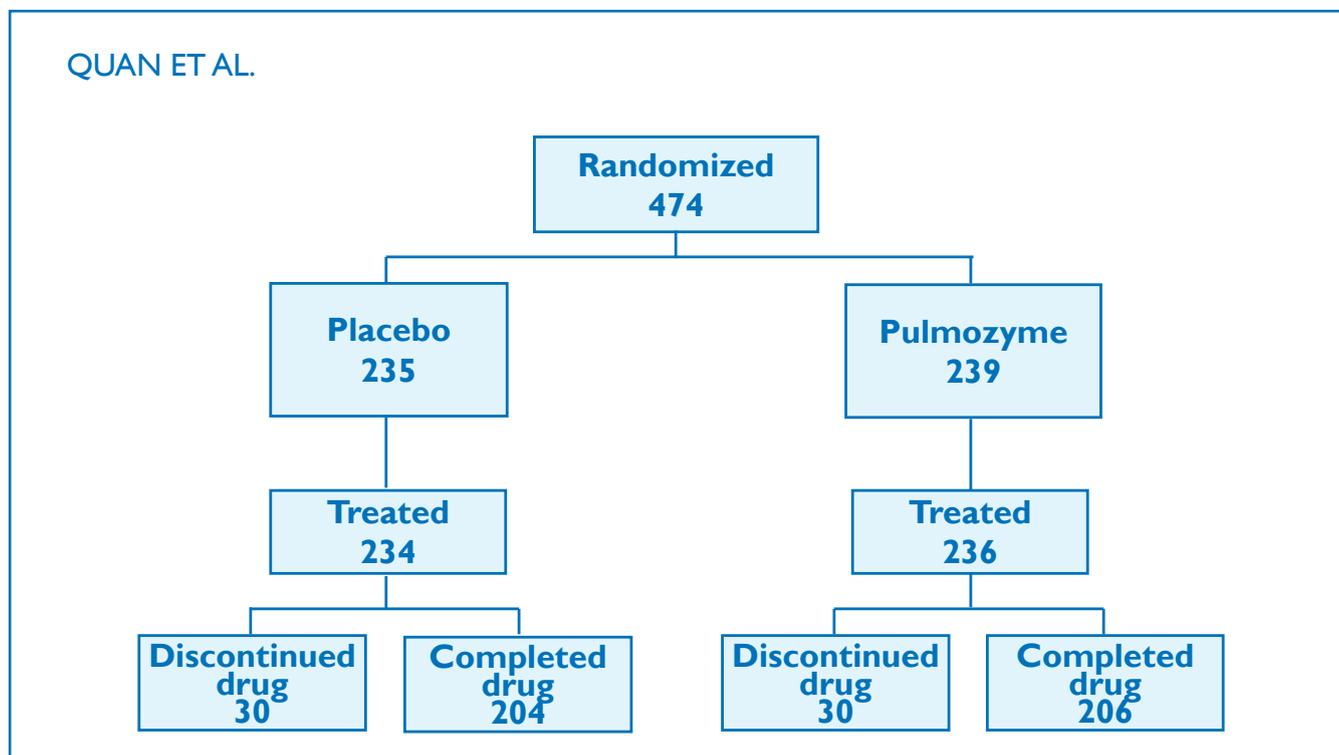


Figura 1. Arruolamento dei pazienti nello studio di Quan (*J Pediatr* 2001;139:813–20)

per la valutazione della validità interna è: Quali sono gli “end points” considerati? Dalla qualità degli “end points” considerati dipende la rilevanza clinica dei risultati degli RCT. Gli “end points” si distinguono in primari (o veri) e secondari (o surrogati). Gli “end points” primari sono quelli veramente rilevanti per il paziente (es. guarigione da una condizione, aumento della sopravvivenza, miglioramento della qualità di vita). L'ideale sarebbe considerare sempre “end points” primari nei trial, infatti è ovvio che modificazioni in senso favorevole di un “end point” secondario possono non essere clinicamente rilevanti, anche se statisticamente significative, se non corrispondono ad un reale vantaggio clinico. Tuttavia in molte malattie, soprattutto se di lunga durata, la valutazione dell'impatto di un intervento su un “end point” primario, come ad esempio la mortalità, è molto difficile, in quanto comporterebbe la necessità di arruolare un gran numero di pazienti e per un periodo di tempo molto lungo, mentre gli strumenti di valutazione della qualità di vita sono spesso poco accurati e poco precisi. È allora molto più semplice e rapido accontentarsi di obiettivi “minori” che sono considerati “end points” surrogati, in quanto vengono utilizzati al posto degli “end points” veri. Il vantaggio del loro utilizzo è dato dal fatto che sono più facili da valutare e misurare, lo svantaggio è che essi potrebbero risentire del trattamento sperimentale in modo diverso e talora opposto rispetto agli “end points” veri. In fibrosi cistica, considerando il progressivo aumento della sopravvivenza media, è quasi sempre impossibile considerare come “end point” di un RCT la mortalità, così come non si può considerare come “end point” la guarigione dalla malattia. Perciò ci si deve accontentare di “end points” surrogati. Un “end point” surrogato può essere considerato un reale sostituto dell’“end point” vero solo se è in grado di predire in modo inequivocabile l'evento maggiore e se è possibile dimostrare che l'intervento sull’“end point” surrogato modifica sempre anche l'incidenza dell'evento maggiore. In base alla modalità di determinazione gli “end points” si distinguono in “hard”, cioè di determinazione sicura (es. morte, risoluzione di una condizione di “stunting”, cioè di bassa statura), e “soft”, cioè di quantificazione difficile o poco precisa (es. dolore, qualità di vita). In FC “end points” surrogati, ma indicatori affidabili di “end points” veri, possono

essere considerati gli indici di funzionalità polmonare (FEV₁), che rappresentano il principale fattore predittivo di mortalità nei pazienti FC. Anche la correzione dello “stunting”, essendo questo un fattore predittivo indipendente di mortalità, può essere considerata un valido “end point” surrogato in un RCT.

Nell'RCT di Quan l'obiettivo principale è quello di valutare l'efficacia di 2 anni di trattamento con dornase alfa sulla funzionalità respiratoria. Come “end point” vengono considerati i parametri spirometrici, che, come detto, sono “end points” surrogati, ma indicatori affidabili di “end points” veri in quanto predittivi di mortalità (che ovviamente non può essere valutata in un periodo di tempo così breve). Tuttavia non può essere considerata sufficiente la durata di 2 anni per uno studio che valuta l'efficacia di un trattamento costoso che i pazienti devono fare per tutta la vita. Per tale motivo la revisione sistematica Cochrane del 2007 mette in risalto la necessità di prolungare questo o altri RCT in modo da verificare l'efficacia a più lungo termine del dornase alfa sulla funzionalità respiratoria o, meglio ancora, il suo impatto sulla mortalità. Per lo stesso motivo, in considerazione del fatto che ormai l'uso del dornase alfa è entrato a far parte della pratica clinica, essendo suggerito dalle linee guida, sarebbero opportuni degli studi post-marketing per valutare quello che è stato il suo reale impatto clinico nei pazienti affetti da FC. Gli “end points” secondari considerati nello studio (rischio esacerbazioni respiratorie, score radiologici) non sono invece correlati con la mortalità, sebbene le esacerbazioni respiratorie possano avere un'influenza negativa sulla qualità di vita dei pazienti (che può essere considerato un “end point” primario, anche se “soft”).

Una seconda importante domanda da porsi nella valutazione critica di un RCT, dopo averne valutato la validità, è: *quali sono i risultati dello studio?* Vi rimandiamo al prossimo numero di Orizzonti per la parte II dell'articolo, dedicata principalmente alla valutazione, in maniera critica, dei risultati degli RCT.

G. Vieni

*U.O. Fibrosi Cistica e Gastroenterologia Pediatrica
Università degli studi di Messina
(giuseppevien@libero.it)*



Area tematica di Diagnosi e Screening: le idee sul tappeto

Nell'area tematica di diagnosi e screening confluiscono i seguenti gruppi di lavoro:

- Gruppo di Lavoro Test del Sudore (Coordinatore Natalia Cirilli)
- Gruppo di Lavoro Intestino Iperecogeno Fetale (Coordinatore Antonella Naum)

Gli obiettivi principali sono finalizzati alla condivisione delle risorse scientifiche e alla progettualità trasversale sia all'interno della SIFC che con altre società scientifiche.

Tali obiettivi si realizzeranno grazie ad alcuni progetti:

Progetto multidisciplinare in ambito SIFC: gruppo di lavoro genetisti e test del sudore

La diagnosi, basata sulla documentata escrezione patologica di cloro nel sudore, è solitamente posta nei primi anni di vita, tuttavia è sempre più frequente la diagnosi di malattia in età adulta. I pazienti diagnosticati in età adulta rappresentano un gruppo piuttosto eterogeneo: in esso, infatti, rientrano pazienti con quadri monosintomatici di malattia non classica e pazienti con quadro conclamato di malattia, sfuggiti purtroppo al filtro pediatrico e curati per anni secondo diagnosi incomplete o errate. Dati relativi al Registro Italiano FC (REPORT 2004 RIFC Orizzonti FC: vedi sito web SIFC) evidenziano che se il 23.5% dei pazienti italiani è diagnosticato entro il primo anno di vita, ben il 16.7% dei pazienti adulti è stato diagnosticato in età superiore ai 18 anni, con casi di diagnosi tardive in età superiore ai 55 anni. Il riconoscimento di queste diagnosi nell'adulto, spesso di difficile inquadramento clinico, è stato reso possibile grazie ai progressi compiuti in campo genetico e alla comprensione dei difetti biomolecolari di base. A oggi mancano i valori di riferimento del Cloro nel sudore nella popolazione adulta.

Pertanto con il presente progetto si intende identificare e validare gli intervalli di riferimento di normalità dei valori di Cloro nella popolazione adulta.

Il progetto prevederà le seguenti fasi:

- Raccolta delle mutazioni/varianti associate a valori di cloro borderline o negativi – coordinata da G. Castaldo
- Analisi molecolare di tutto il gene CFTR nei soggetti adulti sani di controllo che si sottopongono al test

del sudore (ad esempio: partner dei soggetti affetti da Fibrosi Cistica) – coordinata da G. Castaldo

- Raccolta e interpretazione dei valori di cloro in soggetti adulti e curve di distribuzione - coordinata da N. Cirilli

Progetti in collaborazione con altre società scientifiche:

- progetto di avvio di un programma nazionale di **Valutazione Esterna della Qualità (VEQ) per il test di laboratorio che analizza il cloro su sudore** è un progetto che rientra negli obiettivi a medio-lungo termine del Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore. L'obiettivo di un programma di VEQ è quello di valutare il livello di accuratezza di un test di laboratorio, ma per attuarlo è necessario che tutti i Laboratori partecipanti effettuino il Controllo di Qualità Interno (CQI): nell'ultimo anno in particolare il Gruppo di Lavoro si è adoperato affinché tutti i Laboratori fossero messi nelle condizioni di effettuare il CQI. Nell'ambito di tale progetto si è pensato ad un coinvolgimento della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare sia perché il test afferisce alla branca della biochimica clinica, sia per il rafforzamento delle competenze necessarie per avviare e mantenere attivo questo programma nel tempo. Il progetto sarà coordinato da Natalia Cirilli

- progetto di avvio di un programma di **Valutazione Esterna della Qualità (VEQ) per l'analisi di mutazioni nel gene CFTR su sangue assorbito su carta.**

I programmi di screening neonatali prevedono, ormai su base consolidata, protocolli integrati basati sul dosaggio della tripsina immunoreattiva e sulla ricerca delle mutazioni più frequenti nel gene CFTR su sangue assorbito su carta. Pertanto sono sempre più numerosi i laboratori che eseguono la ricerca di mutazioni utilizzando il DNA estratto da carta. A questo proposito abbiamo pensato di avviare un progetto collaborativo con la Società Italiana per gli screening neonatali finalizzato alla condivisione dell'analisi di fattibilità, messa a punto e distribuzione

di un Controllo di qualità esterno per l'analisi del DNA del gene CFTR su blood spots.

Il progetto sarà coordinato da Manuela Seia e Carlo Corbetta

- progetto di condivisione con la Società Italiana di Genetica Umana del **documento di aggiornamento sulla Diagnosi Genetica Preimpianto e sulla Diagnosi su Globulo Polare in Fibrosi Cistica**. In Italia le procedure di Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD) sono state interrotte nel 2006 a causa dell'approvazione della Legge 19 febbraio 2004, n.40 che, nel tentativo di regolare le attività di procreazione medicalmente assistita (PMA), ha posto dei veti che rendono tali procedure inapplicabili. In questo contesto sono

sorte iniziative sulla diagnosi su globulo polare come possibile alternativa alla Diagnosi Genetica preimpianto. Il documento è stato scritto da un gruppo di esperti, coordinati dalla dott.ssa G. Borgo, che la Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) ha consultato allo scopo di offrire informazioni aggiornate sulla PGD e in particolare sulla possibilità di eseguire tale diagnosi sul Primo Globulo Polare dell'ovocita (Diagnosi Preconcezionale) per offrire agli operatori sanitari ed alle coppie interessate uno strumento di comprensione.

Il progetto sarà coordinato da Graziella Borgo

Manuela Seia

Coordinatore dell'Area di Diagnosi e Screening della SIFC
(laboratorio.genetica@policlinico.mi.it)



a cura di: M. Conese

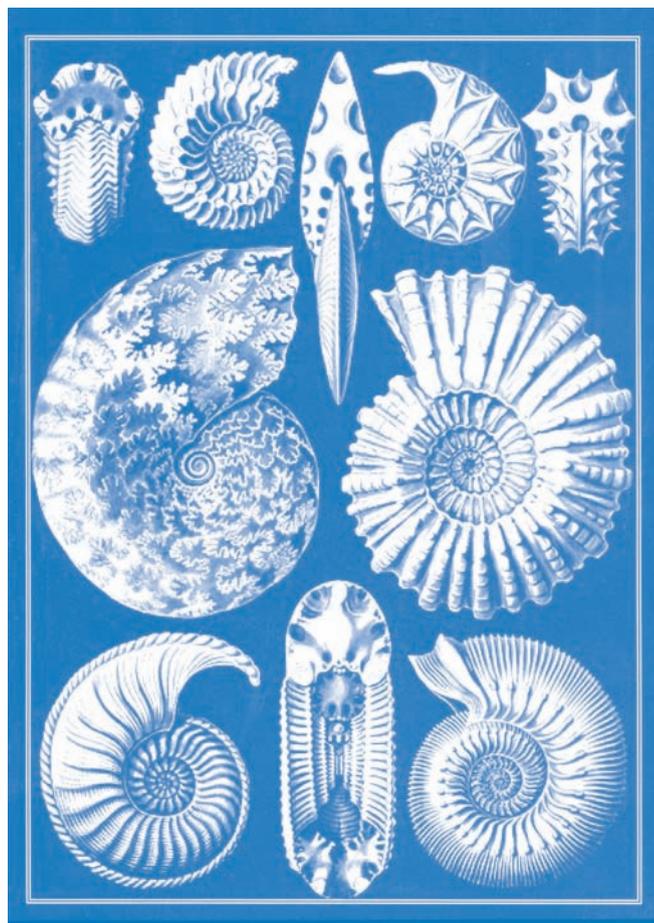
L'evoluzione degli organismi viventi nelle immagini della
scienza

INTRODUZIONE

A partire dall'Umanesimo e attraverso tutto il Rinascimento vi è un incontro decisivo tra scienza ed illustrazione. Le illustrazioni dei libri di botanica, anatomia e zoologia non sono semplici integrazioni al testo. La collaborazione degli «artisti» ebbe, nelle scienze descrittive, come anche nell'astronomia e nelle scienze della vita che sorgevano allora, effetti rivoluzionari. Nell'ambito dell'anatomia, le grandi bellissime tavole, disegnate per il "De humani corporis fabrica" di Andrea Vesalio, superano per accuratezza e precisione ogni precedente esempio di raffigurazione anatomica e sono diventate, non ingiustamente, il simbolo di una svolta radicale nei metodi di osservazione della realtà (cfr. "Storia della scienza", diretta da Paolo Rossi, Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1988, vol. I, cap. IV, pp. 107-128). Ma non dobbiamo dimenticare che le precipuità del corpo umano erano state già osservate nel Medioevo dagli Arabi, i quali avevano «tradotto» in immagini superbe le conoscenze che gli derivavano anche dai greci classici. I Musulmani del periodo 800-1300 d.C. sono del resto artefici di scoperte nel campo dell'oculistica che permetteranno nei secoli a venire la costruzione degli strumenti atti ad indagare l'infinitamente piccolo come il grande.

In Europa, durante il Seicento, identificato come il secolo in cui nasce la scienza moderna, il fascino esercitato dal piccolo e dall'infinitamente piccolo non è certo minore di quello esercitato dal grande, dalle sterminate distanze, dall'infinità dell'universo. Mentre, all'inizio del secolo (1609), Galileo Galilei (1564-1642) punta il cannocchiale verso il cielo ed inizia una serie di osservazioni che sono perlomeno rivoluzionarie nel campo dell'astronomia (e di riflesso nella teologia), un manipolo di scienziati italiani, i fondatori dell'Accademia dei Lincei, fanno le prime osservazioni «microscopiche». Gli Accademici utilizzano degli «occhialini» tubolari con la lente ad un estremo e l'oggetto posto, dall'altro lato, su una lastra di vetro, ottenendo un ingrandimento di circa dieci diametri. Alle loro osservazioni farà seguito la successiva generazione dei cosiddetti microscopisti classici: Robert Hooke (1635-1703), Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723), Jan Swammerdam (1637-1680), Marcello Malpighi (1628-1694) e Nehemiah Grew (1641-1712). Le bellissime incisioni che compaiono nella "Micrographia" di Hooke collocano quest'opera (esattamente com'era accaduto un secolo prima con quella di Vesalio) su un piano diverso da quelle dei suoi contemporanei. Comunque l'opera di Leeuwenhoek ha una sua importanza per la fibrosi cistica, in quanto, non a torto, egli è stato chiamato il fondatore della microbiologia, avendo descritto e disegnato con le sue stupefacenti,

piccolissime lenti, per la prima volta, batteri e protozoi. Si è voluto arricchire questo percorso sull'ottica, la fisiologia della vista e le illustrazioni dei testi scientifici, all'alba del loro nascere e divenire, con una tavola tratta dall'opera del naturalista, microbiologo e micropaleontologo Christian Gottfried Ehrenberger ed un'altra di Ernst Haeckel, una delle vette dell'iconografia applicata alle scienze naturali.



Le forme della natura di Ernst Haeckel

La figura rappresenta degli ammoniti (Mollusca: Cefalopoda).

La tavola è di Ernst Haeckel ed è la numero 44 dell'opera "Kunstformen der Natur" (1904). Ernst Haeckel (1834-1919) fu lo scienziato tedesco che coniò la frase "l'ontogenesi ricapitola la filogenesi" ed i termini "Darwinismo" ed "ecologia". Haeckel viaggiò in lungo e in largo, dalla Sicilia a Ceylon, fino al Mare del Nord ed oltre. Schizzi a matita ed acquerelli accompagnarono il suo microscopio dovunque egli andasse. I suoi disegni della flora delle profondità marine, creature acquatiche, rane, uccelli ed animali superiori gli servirono per ottenere più di mille incisioni. Da questo tesoro, fu

prodotta una selezione di cento litografie a colori per la pubblicazione nel suo “Kunstformen der Natur”. Questo lavoro è considerato una delle maggiori espressioni dell’illustrazione naturalistica del diciannovesimo secolo. I molluschi a spirale qui rappresentati sono una specie estinta di cefalopodi viventi nell’Era Paleozoica. I loro gusci pietrificati furono ritrovati in grande quantità aggregati in grandi formazioni simili alla roccia. I compartimenti interiori a camera erano riempiti di aria, permettendo una maggiore leggerezza e galleggiabilità. I molluschi presentano una inusuale varietà di motivi sia esterni che interni. Alcuni mostrano delle interiora cesellate che rassomigliano a delle creste mitocondriali (al centro, in basso); altri sembrano essere ricoperti da un velo diafano, che sembra di pizzo, come nella *Ammonite Opulentus* (al centro, a sinistra). I disegni di Haeckel sono tanto impressionanti per la loro ripetitività e regolarità tanto da apparire come eseguiti da una macchina.

Dopo esser stato allievo di Johannes Müller, il più importante morfologo ed anatomista comparato tedesco dell’epoca, il quale instillò in Haeckel l’entusiasmo per la biologia marina e soprattutto per i radiolari, divenne docente di zoologia a Jena, dove potè trovare dei colleghi che sostenevano la selezione naturale di Darwin e le possibili implicazioni dell’adattamento nello studio dell’anatomia comparata. Nel periodo 1858-1865 subì anche l’influenza di Max Schultze, lo scienziato che introdusse la teoria protoplasmatica della cellula, utilizzata dallo stesso Haeckel per giustificare alcuni aspetti del Darwinismo. Tale teoria, che propugnava l’idea che la caratteristica importante della cellula non fosse la sua membrana ma una sostanza granulare comune alle piante e agli animali, indusse Haeckel a pensare che questo *plasma* fosse equivalente alla prima forma di vita. Tutti gli organismi erano corpi plasmatici organizzati, che differivano solo nel grado di organizzazione. La teoria protoplasmatica confermò così il punto di vista di Darwin, dell’origine di tutte le specie da un solo antenato comune. Purtroppo Haeckel, nel suo appoggio incondizionato alle teorie di Darwin, si spinse ben oltre gli argomenti dello scienziato inglese facendo dell’evoluzione il supporto di una serie di tesi progressive, metafisiche e nazionalistiche, arrivando ad appoggiare Bismarck nella sua unificazione della Germania sotto l’egemonia prussiana ed a polemizzare con Rudolf Virchow, il padre della patologia cellulare, riguardo al fatto se il Darwinismo fosse una legge dimostrata, adatta ad essere insegnata nelle scuole, o se fosse solo un’ipotesi. Ovviamente Haeckel si schierò per la prima opzione e anzi andò oltre, congetturando che lo studio degli organismi cellulari provava l’esistenza di una religione naturale basata sul dovere, la divisione del lavoro e la subordinazione dell’egoismo alla totalità sociale. Alla fine della sua vita Haeckel si liberò in parte del fardello darwinista, ritornando ad aderire alle posizioni Lamarckiane sull’ereditarietà dei caratteri acquisiti. Haeckel fu davvero un “artista della natura” ed il suo libro “*Welträtsel*” (“L’enigma dell’universo”), come le descrizioni dei suoi viaggi, furono dei best-seller dell’epoca e furono letti avidamente da tutti, da scienziati come da uomini comuni (P.J. Weindling, “Più evoluzionista di Darwin”, KOS, n. 1: 93-110, 1984).



Figura 1. L’ottica nella medicina araba Medioevale

Dall’800 al 1300 d.C. il mondo dell’Islam produsse non meno di 60 rinomati specialisti di oculistica, autori di libri di testo e di monografie sull’argomento. Nel frattempo in Europa non si sentì parlare di tali specialisti prima del dodicesimo secolo. Nel suo libro “*Die arabischer Lehrbücher der Augenheilkunde*” lo storico J. Hirschberg cita, nel periodo compreso tra l’anno 870 e il 1370, circa trenta opere dedicate all’oftalmologia (delle quali tredici tuttora conservate). I Musulmani produssero molti lavori originali sull’anatomia dell’occhio, benché i loro studi furono limitati in quanto essi condussero i loro studi solo su occhi di animali. La dissezione di qualsiasi parte del corpo umano era considerata irrispettosa. Nei loro lavori introdussero termini come congiuntiva, cornea, uvea e retina. I Musulmani descrissero per la prima volta il glaucoma ed eseguirono anche delle operazioni chirurgiche, ad esempio sul tracoma. Il più grande contributo in oftalmologia degli Arabi è stato comunque nel trattamento della cataratta. Nella figura è riportata la più antica descrizione medica dell’occhio da un lavoro del nono secolo attribuito a Hunayn ibn Ishaq, da un manoscritto datato al dodicesimo secolo. Il trattato “*Tadkirat al-kahhalin*” (“Memoria per gli oculisti”) di Saraf ad-Din Ali ibn Isa (latinizzato in Jesus Ali), che per la sua estensione e completezza è stato definito il “Canone dell’oculistica”, elenca centotrenta disturbi dell’occhio e i metodi per trattarli: le malattie “concrete” dell’occhio erano rappresentate dalle affezioni delle palpebre e delle strutture annesse (congiuntiva, cornea, iride e cristallino); quelle “non concrete” dalle malattie dei tre umori (cristallino, vitreo, acqueo), della retina e dello “spirito visivo” (L. Sterpellone, M.S. Elsheikh, “La medicina araba. L’arte medica nei Califfati d’Oriente e d’Occidente”, Ciba Edizioni, 1995, pp. 246-251).

Nel campo dell'ottica, tra le menti notevoli del suo tempo, probabilmente Alhazen fu la più grande di tutte. Lo scienziato olandese Christiaan Huygens studiò approfonditamente e probabilmente trovò una soluzione per il cosiddetto problema di Alhazen (conosciuto anche col nome di Problema del Biliardo), ma non fu che nel 1997 che Peter M. Neumann provò che il problema era insolubile usando un compasso ed una squadra in quanto la soluzione richiede l'estrazione di una radice cubica. "Data una sorgente di luce ed uno specchio sferico, trovare il punto sullo specchio dove la luce sarà riflessa sull'occhio di un osservatore." Tale problema di ottica fu per la prima volta formulato nel 150 d.C. dal matematico ed astronomo greco Tolomeo.

Alhazen è considerato come il padre dell'ottica moderna. Il suo vero nome era Abu Ali Hasan Ibn al-Haitham ed ebbe un'influenza profonda sull'opera di grandi matematici, come Keplero, Snell, Beekman, Harriot, Huygens e Descartes. Alhazen nacque nel 965 d.C. a Basrah e la sua educazione si svolse anche a Baghdad. Nei suoi scritti si può osservare un chiaro svolgimento del metodo scientifico come sviluppato ed applicato dai Musulmani e comprendente l'osservazione sistematica dei fenomeni fisici ed il loro legame all'interno di una teoria scientifica. Questi concetti rappresentano una pietra miliare nella metodologia scientifica, distinguendosi dal vaticinio, fondando la scienza su valide basi che comprendevano la relazione sistematica tra osservazione, ipotesi e verifica. La sua opera principale fu il "Kittab Al Manadir" o "Opticae Thesaurus Alhazeni". Questo trattato in sette volumi sull'ottica (scritto dal 1015 al 1021), tradotto in latino nel XIII secolo, è forse il primo lavoro ad usare l'attuale metodo scientifico. I greci antichi credevano che la verità era determinata dalla logica e dalla bellezza del ragionamento; l'esperienza era usata come dimostrazione. Alhazen usa i risultati degli esperimenti per verificare delle ipotesi. Erano ben note agli arabi le tre principali teorie sulla vista enunciate in tempi antichi: 1. teoria dell'"emissione": dagli occhi si originano dei raggi che raggiungono gli oggetti (Pitagora); 2. si ha un incontro a metà strada tra raggi che si originano dagli occhi e quelli provenienti dagli oggetti (Platone); teoria dell'"intromissione": un fascio di raggi si origina dagli oggetti e raggiunge gli occhi (Aristotele). Alhazen eseguì degli esperimenti per determinare che la teoria dell'"intromissione" era scientificamente corretta. Alhazen fu uno dei primi a mostrare che un'immagine si forma sull'occhio, ed in particolare a livello del cristallino. È questa la sede della visione, e ogni punto luminoso dell'oggetto corrisponde ad un punto del cristallino. La funzione visiva viene quindi trasferita sulla retina dove avviene l'unione delle due immagini dopo essersi incrociate nel chiasma dei nervi ottici, del quale già si conosceva l'esistenza sin dal tempo di Galeno. Nella monografia "Sulle forme del buio nelle eclissi di sole" descrisse e commentò la camera oscura, paragonandola, cinquecento anni prima di Leonardo da Vinci, all'occhio (L. Sterpellone, M.S. Elsheikh, op. cit., p. 223).

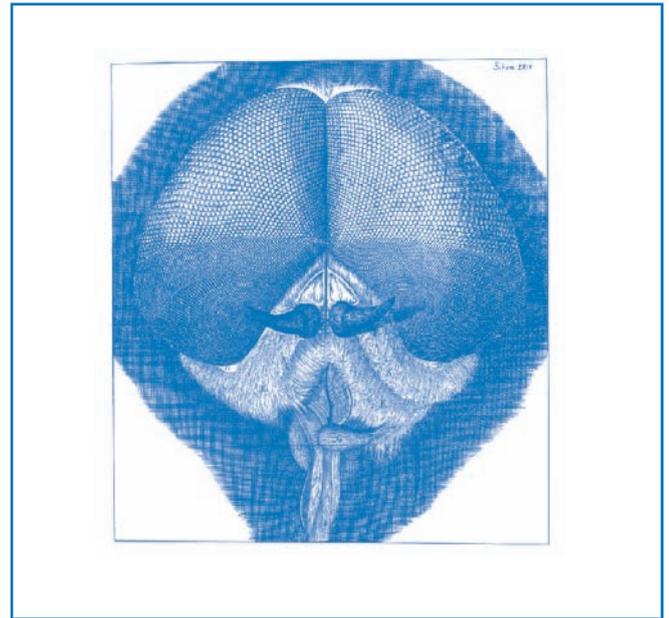


Figura 2 . Robert Hooke e l'occhio della mosca

Robert Hooke, nato sull'Isola di Wight nel 1635, fu l'Aristotele del suo tempo ed uno dei maggiori scienziati del XVII secolo. Egli studiò diversi campi, quali la fisica, l'astronomia, la chimica, la biologia, la geologia e l'architettura, dandovi un contributo fondamentale con la propria opera. All'età di 27 anni, dopo essere stato educato dal padre, alla scuola di Westminster e poi di Oxford, ottenne la posizione di Curatore degli Esperimenti della Royal Society di Londra. Fu in quel tempo che disegnò un microscopio composto, che usò nei suoi studi sperimentali. Il microscopio di Hooke, benché composto, poteva ingrandire un oggetto solo fino a trenta volte le sue dimensioni originali. Usando le sue lenti, Hooke diede un grande contributo alla biologia e pubblicò i suoi risultati nel libro intitolato "Micrographia: or Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries thereupon" nel 1665. Il libro conteneva le descrizioni dettagliate degli oggetti visti grazie all'uso delle sue lenti e le incisioni del grande architetto Christopher Wren (1632-1723). Questo libro, che divenne un best-seller del tempo, gettò le basi per la scoperta dei batteri. Punte di aghi, pulci, mosche, formiche, pidocchi: Hooke descrisse con una precisione e un amore per il dettaglio non consueti oggetti e forme viventi usuali. Nella Preface si possono leggere le seguenti osservazioni sull'occhio della mosca che fanno capire l'accortezza delle osservazioni di Hooke: «Gli incisori hanno seguito abbastanza bene le mie indicazioni e schizzi a riguardo del fatto che io ho provato, nell'eseguirli, dapprima a scoprire la forma reale di un oggetto e quindi a farne una semplice rappresentazione. Ciò è da menzionare perché gli oggetti visibili ad occhio nudo appaiono sotto forme diverse a seconda della luce, potendo differire dalla loro forma originaria. E pertanto non ho mai cominciato i miei schizzi prima di aver osservato l'oggetto con diverse luci ed in diverse posizioni,

finché non ho scoperto la forma reale, in quanto è estremamente difficile distinguere tra una prominente e una depressione, tra un'ombra e una macchia scura, o un riflesso e la bianchezza del colore. Inoltre, la trasparenza della maggior parte degli oggetti rende la loro osservazione più difficile che se essi fossero opachi. L'occhio della mosca appare, ad una particolare luce, quasi come un lattice, perforato in abbondanza da piccoli fori [...] Alla luce del sole la sua superficie appare ricoperta da chiodini dorati; in un'altra posizione, come da piramidi; in altra da coni». L'involucro esterno della mosca è flessibile e trasparente e assomiglia alla sostanza cornea di un occhio umano. Tolto via il bulbo e la sostanza scura e mucosa che vi è sotto «ho potuto vedere tale involucro trasparente come un sottile frammento di pelle, avente molte cavità all'interno, disposte nel medesimo ordine delle protuberanze esterne». Quest'organo «è fornito di cornea con un umore trasparente e con un'uvea o retina e la forma di ciascuno dei piccoli emisferi è perfettamente curva e liscia» (“Micrographia, Observ. XXXIX. Of the Eyes and Head of a Grey drone-Fly, and of several other creatures”, Schema XXIV, riportato nella figura 2). Famosa è l'illustrazione della pulce (“Observ. LIII. Of a Flea”, Schema XXXIV), «che per forza e bellezza, in nessuna relazione con l'uomo, merita una descrizione». Nel corso della diciottesima osservazione, che è intitolata “Of the Schematisme or Texture of Cork, and of the Cells and Pores of some other such frothy Bodies”, viene impiegata per la prima volta, in analogia con le celle del favo delle api (secondo altri con le celle dei monaci), ed in riferimento ad un pezzo di sughero, il termine *cellula*. Saranno però altri, soprattutto Theodore Schwann (1810-1882) e Matthias Jacob Schleiden (1804 –1881), a fondare la teoria cellulare, valida per i tessuti vegetali ed animali.

unicellulari invisibili ad occhio nudo che popolavano ogni genere di liquidi. La scoperta venne comunicata con una lunghissima lettera a Henry Oldenburg, segretario della Royal Society, scritta in olandese e datata 9 ottobre 1676, che venne pubblicata sulle “Philosophical Transactions” della Royal Society.

Antonie van Leeuwenhoek, commerciante di abiti e piccolo funzionario pubblico, nacque a Delft, in Olanda, nel 1632, lo stesso anno in cui nascevano i grandi filosofi Locke e Spinoza. Morì nel 1723. Da autodidatta, si era costruito varie centinaia di piccolissime lenti biconvesse a breve lunghezza focale e piccole sfere di vetro (di diametro inferiore a mm 2,5) che, inserite in una montatura metallica, funzionavano come microscopi semplici. Con l'ausilio di queste lenti (una di esse si è rivelata in questo secolo superiore a qualsiasi altra lente semplice nota), Leeuwenhoek compì osservazioni sugli spermatozoi e sui globuli rossi, e individuò protozoi e batteri. Il moto degli animaletti presenti in una goccia d'acqua gli appaiono, nel settembre 1674, «veloci e meravigliosi a vedersi e penso che alcune di queste piccole creature siano circa mille volte più piccole che io abbia mai visto in una crosta di formaggio o in una muffa». Nell'ottobre 1676 vengono descritti i protozoi: «è proprio come vedere, a occhio nudo, piccole anguille che si contorcono l'una contro l'altra e l'intera acqua sembra viva di questi vari animaletti» (da “Storia della Scienza”, op. cit., pp. 123-124). Benché furono Hooke e Malpighi (1653) a inventare un microscopio composto con tre lenti nelle loro ricerche anatomiche ed embriologiche prima di Leeuwenhoek, fu quest'ultimo che osservò la vita con il suo microscopio semplice. Egli diede il nome ‘animalicula’, a ciò che noi oggi chiamiamo Protozoi, dal greco “primi animali”. Gli argomenti di Aristotele e di altri a favore della generazione spontanea furono minati dalle osservazioni di Leeuwenhoek. Curioso osservatore di ogni aspetto della natura e dotato di un notevole bagaglio di conoscenze anatomiche ed embriologiche, era però un semplice autodidatta, privo di una formazione scientifica accademica, non conosceva il latino e scriveva solo in olandese. Basti dire che nel 1680 si mise a ripetere gli esperimenti di Redi con le ampolle sigillate non solo senza aver letto le “Esperienze intorno alla generazione degli insetti” dello scienziato italiano, ma addirittura senza conoscere il nome dell'autore.

Nel 1674, con un exploit destinato ad aprire un nuovo scenario nella storia della scienza moderna, Leeuwenhoek scoprì i protozoi. Nel 1683 osservò anche i batteri, meritandosi così il titolo di padre della protozoologia e della batteriologia. In precedenza, nel 1677, analizzando un campione di sperma umano portatogli da un giovane studente di nome Ham, aveva individuato anche i cosiddetti “animalculi spermatici”, cioè gli spermatozoi. La scoperta fu tuttavia resa nota soltanto due anni più tardi, ancora sulle “Philosophical Transactions”. Prese così avvio lo sviluppo della teoria “animalicula”, che negava l'esistenza delle uova dei mammiferi, attribuiva unicamente agli spermatozoi la riproduzione della vita animale e si contrapponeva direttamente al sistema ovista formulato da van Horne, De Graaf e Stenone.

Anche all'interno del corpo umano vivono piccoli animali. La tavola con la famosa descrizione dei microbi nella patina dentale (dello stesso Leeuwenhoek) rappresenta un batterio (A), un batterio (B) che si sposta da C a D, cocci (E), germi filamentosi (F), ed uno spirillo (G). «Nella saliva di un uomo anziano che ha vissuto in maniera sobria non si avevano animalicula; ma nella sostanza sopra e tra i denti vi era una gran quantità di creature viventi, che nuotavano più velocemente di quanto avessi mai visto... Lo sputo di un altro uomo anziano era come quello del primo, ma gli animalicula della patina non erano stati tutti uccisi dal continuo bere brandy, vino e

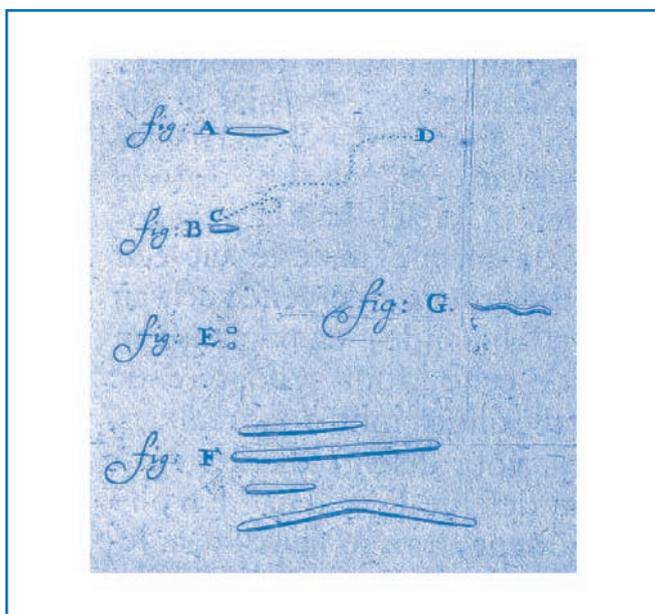


Figura 3. Antonie Van Leeuwenhoek e la prima descrizione dei microbi.

Nel corso di alcune sedute della Royal Society, nell'anno 1677, Hooke diede lettura di una lettera di diciassette pagine che era stata inviata a quell'illustre accademia da Antonie van Leeuwenhoek, il quale sottostimò intenzionalmente la sua scoperta. Vi si comunicava la scoperta dei protozoi, organismi

dall'assunzione di tabacco, poiché trovai forme viventi del terzo tipo e nella placca tra i denti trovai invece animalicula del secondo tipo più piccolo. Misi in bocca un po' di aceto forte e, a denti chiusi, feci dei gargarismi e risciacquai la bocca con altro aceto ed infine con acqua fresca, ma era rimasta una quantità innumerevole di animalicula nella patina che ricopre i denti, anche in quella tra i denti, con molto pochi del tipo A. Allora presi dell'aceto e lo mischiai con l'acqua in cui avevo sciolto la patina, dopodiché gli animalicula morirono immanentemente. Da ciò concludo che l'aceto con cui avevo lavato i miei denti aveva ucciso solo quegli animalicula che erano sulla superficie della patina, ma che non era passato attraverso l'intero spessore di essa» ("Philosophical Transactions of the Royal Society of London", Vol. 14, May 20, 1684, n. 159, pp. 568-574. Estratto da una lettera di Leeuwenhoek, Sep. 12, 1683).



Figura 4. Christian Gottfried Ehrenberger e la classificazione dei microorganismi.

Una prima classificazione dei microorganismi fu tentata da Linneo ed una successiva, più valevole, fu proposta dal danese Otto Friederich Müller; nella sua opera postuma del 1786, dal titolo "Animalicula infusoria". Gli *Infusoria* erano una nuova progenie di animali [*nova animalium progenies*] detti *microscopica*, perché si possono solo vedere attraverso l'amplificazione di una lente [*unice lenticulae amplificantis videntur*], e *infusoria*, perché si rinvergono nelle acque impregnate di particelle di sostanza animale o vegetale [*infusoria, quod in aqua, particulis substantie animalis et vegetabilis impregnata, repereintur*]. Ricordiamo che fu Leeuwenhoek a descriverli, all'interno di infusi di acqua piovana. Per tutta la prima metà dell'Ottocento, gli animaliculi microscopici, di qualsiasi origine essi fossero, venivano inclusi nel gruppo degli *Infusoria*, sia quelli che noi oggi chiamiamo batteri in senso lato, sia quelli che noi oggi chiamiamo protozoi. Il termine *protozoa* fu invece creato da Georg August Goldfluss nel 1817, per includervi tutti gli animali che egli credeva primitivi: dagli infusori ai celenterati; solo più tardi tale nome venne impiegato per indicare i soli animali unicellulari.

Il primo tentativo sistematico di classificazione degli animali infusori (*Infusionstierchen*), fatto nell'Ottocento, fu quello di Christian

Gottfried Ehrenberger (1795-1876), un naturalista tedesco che, nel 1839, pubblicò in tre lingue (tedesco, francese e latino), un'opera monumentale in folio: "Die Infusionstierchen als vollkommene Organismen" da lui stesso illustrata con 64 meravigliose tavole fuori testo. Egli divide gli *Infusoria* in due classi: *Polygastrica* e *Rotatoria*. I primi sono più semplici, a forma indefinita, con l'intestino diviso in numerosi stomaci di forma globosa; i secondi includono gli organismi a forma definita e provvisti di organi rotatori. Il titolo della monografia tradotto in "Gli infusori come organismi completi" fa subito intendere come Ehrenberg sovvertisse la comune credenza che gli organismi unicellulari fossero semplici, tanto da essere paragonati ad «atomi o monadi» dagli scienziati del suo tempo. Egli, al contrario, trovò che la loro costruzione era estremamente complessa e che essi espletavano tutte le funzioni basilari degli organismi superiori, quali il movimento, la nutrizione, l'escrezione e la riproduzione. La tavola qui presentata può render conto della complessità delle forme e della fisiologia dei protozoi, in particolare dei *Trachelina* della classe *Polygastrica*, i quali sono caratterizzati da due orifizi all'estremità del canale alimentare.

Inoltre, nel campo della microbiologia, Ehrenberger migliorò la tecnica delle colture (1838) introducendo nello studio degli *Infusoria* le provette di vetro con relative scarabattole, le mezze scatole di vetro ed un'ansa a spatola e le pipette tirate alla fiamma, che dovrebbero chiamarsi "pipette di Ehrenberger" e non "pipette di Pasteur". (cfr. G. Penso, "Parassiti, microbi e contagi nella storia dell'umanità. Ciba-Geigy Edizioni, 1990, pp. 416-417 e pp. 439-440).

Christian Gottfried Ehrenberg nacque a Delitzsch, vicino Leipzig. Egli studiò dapprima teologia all'Università di Leipzig, poi medicina e scienze naturali a Berlino e divenne amico del famoso esploratore Alexander von Humboldt. Nel 1820-1825, una spedizione scientifica lo portò in Medio Oriente, dove raccolse migliaia di campioni di piante ed animali. Si diresse in Egitto, nel deserto libico, la valle del Nilo e sulle coste settentrionali del Mar Rosso, dove fece uno studio approfondito dei coralli. In seguito visitò la Siria, Arabia ed Abissinia. Alcuni risultati di questi viaggi e delle sue importanti collezioni furono riportate da Humboldt nel 1826. Dopo questi viaggi, Ehrenberg pubblicò numerosi lavori sugli insetti e sui coralli nei due volumi di "Symbolae physicae" (1828-1834), nei quali rese noti molti particolari, prima sconosciuti, di mammiferi, uccelli, insetti, ecc.. Dopo essere diventato professore di medicina presso l'Università di Berlino nel 1827 ed aver accompagnato Humboldt attraverso la Russia orientale fino alla frontiera con la Cina, cominciò a focalizzare i suoi studi sugli organismi microscopici, che fino ad allora non erano stati studiati in maniera sistematica. Per circa 30 anni Ehrenberg esaminò campioni di acqua, terra, sedimenti, descrivendo migliaia di nuove specie, tra le quali l'*Euglena* che fa parte del gruppo dei flagellati, il *Paramecium aurelia* ed il *Paramecium caudatum* del gruppo dei ciliati, e molti fossili, in quasi 400 pubblicazioni scientifiche. Egli s'interessò particolarmente ad un gruppo unicellulare di protisti chiamati diatomèe ed a molte specie di radiolaria, a cui diede un nome. Fino agli studi di Ehrenberg non si sapeva che le masse rocciose sono composte dall'accumulo di forme minute di animali e di piante. Quindi egli è considerato uno dei pionieri della micropaleontologia. Inoltre egli dimostrò che la fosforescenza marina era dovuta ad organismi viventi.

Massimo Conese

Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Foggia
(m.conese@unifg.it)

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 monoesponenziale, 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/cochleari. 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.