

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Opinioni

Il disagio emotivo del paziente e della sua famiglia: un problema di chi?

Dibattito pro/con

Terapia steroidea: quale è il suo impiego nella pratica clinica dopo l'introduzione dell'ibuprofene e dell'azitromicina ed in attesa dei farmaci antiinfiammatori più specifici per la pneumopatia della fc?

Saper fare

L'espettorazione indotta dalla soluzione salina ipertonica (6%) erogata da un aerosolizzatore a compressore

L'espettorazione indotta dalla soluzione salina ipertonica (3%) erogata da un nebulizzatore ultrasonico

Casi clinici

Bioetica

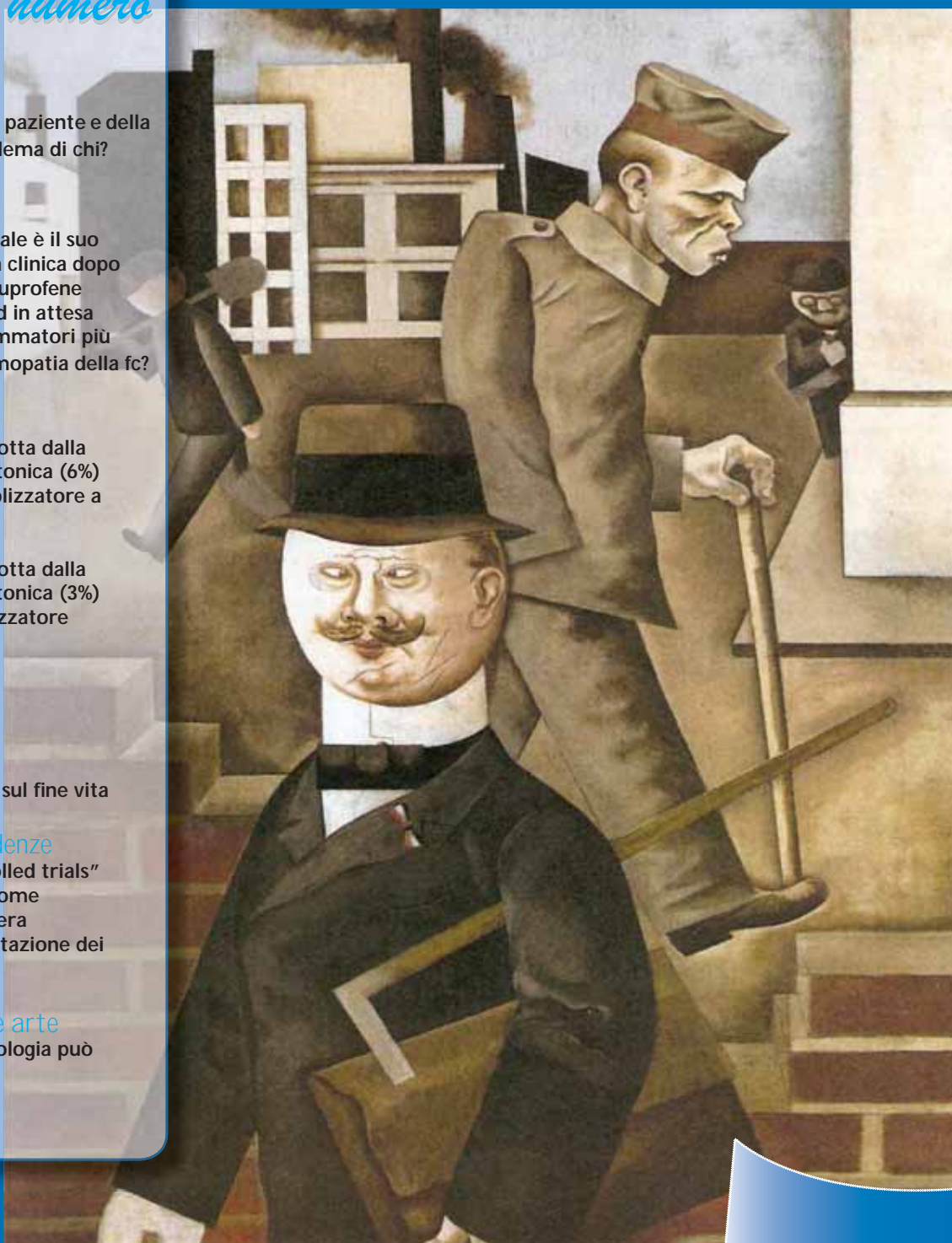
Il caso di A.A.: scelte sul fine vita

Medicina delle evidenze

"Randomized controlled trials" (RCT): cosa sono e come interpretarli in maniera critica - 2 parte: valutazione dei risultati

Medicina cultura e arte

"Digital life": la tecnologia può cambiare la vita



Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriali

L'operatore sanitario ed il disagio psicologico di pazienti e familiari: cosa mettere in atto per riconoscerlo, comprenderlo e dare una risposta assistenziale coerente

P. Catastini

Pag. 71

Modalità di prelievo di campioni biologici provenienti dalla vie aeree nella terapia della prima infezione o dell'infezione intermittente da *P. aeruginosa*

G. Taccetti, V. Boni, I. Falai, C. Braggion

Pag. 73

Opinioni

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

Il disagio emotivo del paziente e della sua famiglia: un problema di chi?

Pag. 76

Dibattito pro/con

Terapia steroidea: quale è il suo impiego nella pratica clinica dopo l'introduzione dell'ibuprofene e dell'azitromicina ed in attesa dei farmaci antiinfiammatori più specifici per la pneumopatia della fc?

*E. Barbi, E. Da Dalt, E. Poli, Trieste
A. Alessandri, Genova*

Pag. 80

Saper fare

L'espettorazione indotta dalla soluzione salina ipertonica (6%) erogata da un aerosolizzatore a compressore

F. Alatri, Roma

Pag. 86

L'espettorazione indotta dalla soluzione salina ipertonica (3%) erogata da un nebulizzatore ultrasonico (Procedura tratta dal Therapeutics Development Network della Cystic Fibrosis Foundation)

C. Braggion, Firenze

Pag. 90

Casi clinici

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

Caso 4

Pag. 93

Bioetica

A cura di P. Funghi

Il caso di A.A.: scelte sul fine vita

Pag. 95

Medicina delle evidenze

A cura di G. Vieni

"Randomized controlled trials" (RCT): cosa sono e come interpretarli in maniera critica – 2 parte: valutazione dei risultati

Pag.105

Medicina, cultura ed arte

"Digital life": la tecnologia può cambiare la vita (La Vita Digitale di Vittorino Andreoli, editore Rizzoli, 2007)

E. Baldo, Rovereto

Pag. 111

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





L'operatore sanitario ed il disagio psicologico di pazienti e familiari: cosa mettere in atto per riconoscerlo, comprenderlo e dare una risposta assistenziale coerente

La malattia cronica comporta una condizione patologica che porta con sé condizionamenti per la qualità di vita sia del paziente, sia della sua famiglia.

La perdita che essa rappresenta, con i conseguenti vissuti di fragilità, produce un importante processo di cambiamento che coinvolgerà la persona nel tentativo di ristabilire un nuovo equilibrio.

Il paziente, infatti, si trova a dover ridefinire il proprio Sé rispetto alle esigenze di cura, alla prognosi e alla gestione

globale della malattia, ivi compreso il confronto con eventuali vissuti d'ansia che a ciò si possono legare.

L'accettazione della malattia cronica è quindi un lungo processo di maturazione che si connota con un *continuum* non lineare dell'adattamento attraverso il quale ogni persona deve passare e che, talvolta, non si riesce a portare a termine.

In relazione a questo aspetto l'evidenza clinica e numerose ricerche hanno documentato come nei pazienti affetti da gravi malattie sia frequente l'insorgenza di uno stato depressivo (Kelly & Turner, 2009; Rentsch et al., 2007).

Nonostante ciò, per l'operatore, ed anche per i familiari, non è sempre facile riconoscere i segni precoci del rischio depressivo del paziente, data la molteplicità di fattori che una diagnosi di un disturbo tanto complesso ed eterogeneo (quale il disturbo depressivo appunto) richiede all'interno di un vissuto altrettanto difficile e variegato come quello della patologia cronica.

La famiglia o l'*equipe* medica tendono talvolta infatti a spiegare l'esperienza psicologica, specialmente in presenza di un pesante carico emozionale, come la conseguenza inevitabile dell'impegnativa condizione organica; ciò porta con sé il rischio di sottovalutare o di non riconoscere nei segni primari il disagio psicologico espresso dai pazienti in quanto, data la difficile condizione di salute, si considera scontato che in tale realtà emozionale si evidenzino (Kelly & Turner, 2009; Rentsch et al., 2007).

Il processo di maturazione, ristrutturazione e integrazione di una dimensione di vita che, in presenza di una malattia cronica, possa garantire un adattamento a lungo termine, e dunque di una buona qualità di vita, viene elaborato nel tempo sulla base della struttura di personalità e dello stile di vita che caratterizzano il soggetto. Proprio per tali motivi è necessario che l'*equipe* curante mostri una conoscenza specifica ed una particolare sensibilità, sia nell'approccio iniziale sia nella gestione successiva della malattia; ciò è possibile attraverso la comprensione delle caratteristiche individuali del *coping* attraverso cui ogni paziente, in modo diverso, attua le proprie strategie e risorse per far fronte al carico di malattia.

Quanto sopra poiché l'equilibrio psicologico influenza in modo importante la qualità del controllo di una patologia cronica come la fibrosi cistica; al contrario, può essere a sua volta proprio la stabilità dell'equilibrio della malattia ad influenzare profondamente la possibilità di un adattamento psicologico adeguato.

Favorire con un giusto approccio le strategie che ogni paziente potrà attivare per utilizzare tutte le proprie risorse di confronto con la malattia rappresenta, per l'*equipe* curante, un obiettivo

irrinunciabile che può essere raggiunto attivando un ruolo di relazione *equipe*-paziente; tale relazione ha lo scopo, *in primis*, di "sentire" e comprendere i nuclei del paziente poiché sarà solo validando e sostenendo le singole risorse che egli è in grado di attuare nel far fronte alla gestione di malattia (risorse diverse a seconda della struttura del paziente), che l'*equipe* potrà aiutarlo nel ridurre il costo emotivo del confronto e della gestione, pur rispettando tutte le necessità inderogabili di cura.

Questo processo potrà favorire anche un aumento della *compliance* in una cornice di maggiore rappresentazione personale e scelta di ruolo, potendo essere sostenuto sicuramente in modo più completo in quelle situazioni che non sono appesantite da vissuti depressivi paralizzanti.

L'*equipe* curante e la *care* del paziente cronico

Molte ricerche evidenziano che, nonostante gli operatori percepiscano l'importanza della dimensione psicologica nella cura della malattia, così come i disagi emotivi del paziente, vi sia in realtà una sottostima del bisogno di presa in carico psicologica e, ancora prima, una valutazione a volte poco attenta di alcuni messaggi comunicazionali dei pazienti che, approfonditi, si evidenzerebbero invece nella loro netta peculiarità depressiva. D'altro canto c'è una riluttanza da parte degli stessi pazienti a parlare dei loro disagi emotivi poiché pensano (e talvolta lo pensano anche i loro medici) che il *distress* sia inevitabile in caso di malattia cronica e che poco si possa fare per alleviare tale disagio (Kelly & Turner, 2009).

In realtà, se noi dobbiamo affinare la capacità di percepire i micro segnali, sia nella comunicazione sia nei comportamenti, che possono essere considerati possibili precursori di stati depressivi, quali riteniamo poter essere indicativi nel paziente FC? La fibrosi cistica, infatti, pur malattia cronica, si differenzia e caratterizza per sue peculiarità; sebbene in una base comune, possiamo affermare che un macroscopico segno depressivo di rifiuto della malattia, come la caduta della *compliance*, può non esserlo in alcune fasi della vita quale l'adolescenza. Altrettanto, invece, potrebbe essere indice di depressione un comportamento ossessivamente attento alla *compliance* nella madre di un piccolo paziente o, nelle relazioni madre-bambino, il colpevolizzare lo stesso per la fatica che fa nel seguire la terapia.

Pur non potendo forse toccare ogni possibile sviluppo dei nuclei depressivi del paziente, si ritiene che l'*equipe* possa comunque perseguire un approccio con esso che si centri sulla

valutazione di come, il sistema di quel paziente, stia lavorando. Gli operatori conoscono nel tempo i loro pazienti e, nel ricorrere dei contatti, sono consapevoli (sebbene non totalmente) del loro mondo esterno e talvolta interno; quest'ultimo è rappresentato da micro segnali (il mutare di abitudini consolidate, il cambiare modalità di approccio alle relazioni, all'area sociale e/o lavorativa, ai desideri e alla progettualità), i quali devono essere sempre letti come ipotetici indici del rischio evolutivo di tipo depressivo.

Lo spazio della visita può non sempre essere sufficiente per individuare questi aspetti critici, è perciò importante che ogni membro dell'*équipe*, per quanto entri nella relazione con il paziente, affini la capacità di leggere come il suo sistema, in quel determinato momento, stia globalmente facendo fronte alla gestione della malattia, per poi avere di ciò uno spazio comune di confronto tra gli operatori.

Comprendere, infatti, il sistema del paziente, saperne individuare micro messaggi e cercare di interpretare il movimento, anche in senso passivo, che esso compie, non è e non dovrebbe essere solo compito dello psicologo bensì di ogni operatore (che, a proprio titolo, vi entri in contatto), con l'indicazione che le singole percezioni di cosa stia accadendo al sistema di quel paziente possano essere poi ridiscusse in uno spazio di *équipe*.

Molte volte l'errore che viene fatto è quello di non esplorare aree di vita del paziente che si legano alla qualità della vita in relazione anche alla malattia, con il rischio di perdere molti elementi che darebbero, invece, spunti di riflessione sullo stato psicologico effettivo dei pazienti.

Rispetto a questa modalità di presa in carico, che tocca alcuni elementi più profondi del paziente, possono emergere alcune posizioni difensive che si legano alla paura, talvolta presente nel personale sanitario, ad entrare in suddetti temi, in quanto l'*équipe* sente il rischio di non essere in grado di gestirli (frequentemente viene riportata la paura "di dire la cosa sbagliata"). Un modo per ovviare a tale problematica potrebbe essere fornire all'intera *équipe* gli "strumenti" per poter affrontare suddette situazioni.

Spunti di riflessione a livello operativo

Per comprendere *come* il paziente esperisce la malattia e *che percezione* ha della sua vita (e della sua vita con la malattia) un primo ma importante passo da raggiungere nello staff sanitario sarebbe quello che l'intera *équipe* puntasse ad un auto-monitoraggio emotivo (interrogandosi su quali sentimenti quel paziente gli ha suscitato in quella occasione e provando a interrogarsi anche sulle

possibili motivazioni), condividendo ciò anche con i colleghi in appositi gruppi (Campbell C. & McGauley G., 2005) e sviluppando *problem-solving skills* (Kelly, B.J. & Turner J., 2009).

Molto spesso, infatti, prima ancora di comportamenti depressivi franchi, il paziente può assumere atteggiamenti difensivi, svalutanti, conflittuali e di scarsa comunicazione con gli operatori, attuando modalità polemiche difficili da gestire nonostante le molte risposte che l'*équipe* cerca di dare.

Tutti questi comportamenti devono essere ascoltati, compresi e inseriti nel sistema dei singoli pazienti, soffermandoci su che cosa ci sollecitano emotivamente e cercando di capire se tali comportamenti si inseriscono all'interno della struttura della persona; tutto ciò nell'ottica che ogni cambiamento di comunicazione, comunque, può essere sostenuto anche da uno stato depressivo interno che il sistema sta inizialmente arginando con meccanismi di ruolo compensatori. Sarebbe dunque importante che l'*équipe* riuscisse a individuare precocemente tali quadri poiché, qualora i meccanismi difensivi tendessero a divenire inefficaci, potrebbero emergere risposte depressive manifeste, con le ovvie conseguenze ad esse legate.

Pur nella complessità che rappresenta l'affrontare la dimensione della gestione degli aspetti emozionali del paziente, e consapevoli che questo contributo può essere solo un elemento di spunto e riflessione, possiamo concludere focalizzando l'attenzione su due aspetti del problema, l'uno concettuale e l'altro gestionale. Il punto di vista concettuale riguarda la dimensione depressiva in presenza di malattia cronica che si differenzia rispetto a quella possibile nella popolazione sana in quanto collegata all'angoscia dell'evoluzione della malattia. Per quanto riguarda il secondo aspetto non è utile pensare che la gestione di ciò sia competenza esclusiva dello psicologo, bensì un compito dell'intera *équipe* che, attraverso il lavoro di ogni singolo membro, potrà dare di quel paziente una lettura globale delle sue condizioni psicologiche e comportamentali, per poter tentare la migliore gestione possibile.

Infine la programmazione di risorse che possano permettere percorsi clinici e psicoterapeutici specifici rappresenta la parte conclusiva della presa in carico della problematica.

Paola Catastini, Psicologo

Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica,
Firenze
(catastini@iol.it)

Riferimenti bibliografici:

- Campbell, C., & McGauley, G., (2005). Doctor-patient relationships in chronic illness: insights from forensic psychiatry. *British Medical Journal*, 330, 667-670.
- Darer, J.D., Hwang, W., Pham, H.H., Bass, E.B., Anderson, G., (2004). More training needed in chronic care: a survey of US physicians. *Academic Medicine*, 79, 541-548.
- Dodd, M.E., & Webb, A.K. (2000). Understanding non-compliance with treatment in adults with cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(38), 2-8.
- Holman, H., Lorig, K., (2000). Patients as partners in managing chronic disease. *British Medical Journal*, 320, 526-527.
- Kelly, B.J., & Turner, J. (2009). Depression in advanced physical illness: diagnostic and treatment issues. *The Medical Journal of Australia*, 190(7), 90-93.
- Pols, R.G., Battersby, M.W., Regan-Smith, M., et al. (2009). Chronic condition self-management support: proposed competencies for medical students. *Chronic Illness*, 5, 7-14.
- Rentsch, D., Dumont, P., Borgacci, S., et al. (2007). Prevalence and treatment of depression in a hospital department of internal medicine. *General Hospital Psychiatry*, 29, 25-31.
- Wagner, E.H., Austin, B.T., Davis, C., Hindmarsh, M., Schaefer, J., Bonomi, A.E. (2001). Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Affairs*, 20, 64-78.



Modalità di prelievo di campioni biologici provenienti dalle vie aeree nella terapia della prima infezione o dell'infezione intermittente da *P. aeruginosa*

Le infezioni polmonari croniche sono la più classica manifestazione clinica della fibrosi cistica (FC) e rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità (1-3).

Nell'infanzia, i patogeni responsabili sono principalmente rappresentati da *H. influenzae* e da *S. aureus*; successivamente, con il progredire dell'età, *P. aeruginosa* è il patogeno più frequentemente isolato dalle vie aeree (4).

L'infezione iniziale da *P. aeruginosa*, se non tempestivamente riconosciuta e trattata, evolve verso l'infezione cronica (5-8). Dal punto di vista biologico la cronicizzazione dell'infezione nell'ambiente polmonare FC si accompagna all'attivazione di particolari geni presenti nel genoma del germe con riorganizzazione delle cellule batteriche in biofilm e sintesi del polisaccaride alginato. Come risultato, l'accesso alle cellule dell'immunità viene limitato e la diffusione degli antibiotici nel contesto del biofilm si riduce (9). L'evoluzione verso la cronicità si associa ad un incremento delle secrezioni bronchiali e all'attivazione della risposta flogistica, con ripercussioni negative sulla funzionalità polmonare e sul decorso clinico della malattia (10).

Il trattamento eradicante precoce, effettuato al momento del primo isolamento di *P. aeruginosa*, risulta efficace nell'80% dei casi nel dilazionare l'infezione cronica. Riconoscere e trattare precocemente l'infezione da *P. aeruginosa* è importante per prevenire il declino della funzionalità polmonare e migliorare la qualità di vita dei pazienti. L'accurata identificazione dei germi presenti nelle basse vie aeree mediante una metodica sensibile a rilevare la presenza del germe risulta dunque necessaria per iniziare tempestivamente la terapia antibiotica. I metodi routinariamente utilizzati per ottenere informazioni riguardo all'eziologia delle infezioni respiratorie di pazienti affetti da fibrosi cistica sono gli esami colturali eseguiti su escreato, tampone orofaringeo ed aspirato nasofaringeo o orofaringeo.

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) è ancora la metodica di riferimento per ottenere campioni che riflettano effettivamente la flora patogena a livello delle basse vie respiratorie (11, 12). E' tuttavia invasiva, può essere eseguita solamente in sedazione, ed è mal accettata dai pazienti. Durante il lavaggio broncoalveolare inoltre soltanto uno o due segmenti polmonari vengono campionati (13). Anche nel caso del BAL quindi la flora isolata potrebbe essere non completamente rappresentativa dell'ambiente polmonare e la sensibilità nel rilevare la presenza di *P. aeruginosa* potrebbe essere non ottimale.

La raccolta dell'escreato rappresenta una valida metodica per ottenere campioni rappresentativi delle basse vie aeree (14, 15). Il suo uso è limitato a quei pazienti che, per produzione di secrezioni ed età, sono in grado di espettorare. Di fronte a pazienti molto giovani o a soggetti non espettoranti, dai quali non è possibile ottenere campioni di escreato, si pone la problematica della tecnica da usare per ottenere i campioni su cui eseguire l'esame colturale per la ricerca di *P. aeruginosa*. In questi casi il tampone orofaringeo, l'aspirato nasofaringeo e l'aspirato orofaringeo sono altre metodiche in uso nella pratica clinica. Il tampone faringeo sembra la metodica meglio tollerata dai pazienti e più frequentemente impiegata nei vari centri.

I pochi studi pubblicati in letteratura evidenziano risultati contrastanti fra esami colturali a seguito di campionamento con BAL o con tamponi del faringe (16-18). In pazienti con fibrosi cistica asintomatici, di età inferiore ai 18 mesi, sia la sensibilità che il valore predittivo positivo delle colture dal faringe per *P. aeruginosa* sono del 44%. Oltre i 18 mesi d'età la sensibilità e il valore predittivo positivo del tampone aumentano considerevolmente, raggiungendo rispettivamente il 68% ed il 76% (17). Il cardine della sorveglianza microbiologica in FC è tuttavia rappresentato non

tanto dal singolo esame colturale, quanto dalla regolare cadenza delle colture. L'esecuzione con cadenza almeno trimestrale ed il miglioramento della tecnica di esecuzione (nel caso del tampone orofaringeo devono essere toccati i pilastri tonsillari e la parete posteriore del faringe mentre viene evocata la tosse) determinano un aumento della sensibilità e del valore predittivo del tampone orofaringeo (17, 19, 20, 21).

Attualmente anche l'aspirato nasofaringeo può essere suggerito come procedura di routine in pazienti con fibrosi cistica non in grado di espettorare spontaneamente. Nella popolazione FC gli studi che confrontano l'aspirato nasofaringeo con il tampone orofaringeo sono pochi e includono un numero limitato di pazienti. L'aspirato nasofaringeo non sembra tuttavia presentare una maggiore accuratezza diagnostica rispetto al tampone orofaringeo ed è inoltre percepito come una metodica fastidiosa e maggiormente invasiva (20).

Riguardo all'aspirato orofaringeo esistono solo limitate esperienze descritte in letteratura. In un gruppo di 44 pazienti con infezioni polmonari croniche, 5 dei quali affetti da FC, la sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo dell'aspirato orofaringeo sono risultati rispettivamente 89%, 94% e 91% rispetto al BAL (22).

Recentemente, un'altra possibilità di raccolta dei campioni biologici, suggerita in pazienti affetti da FC incapaci di un'espettorazione spontanea, è stata individuata nell'induzione di escreato dopo inalazione di salina ipertonica (23). Il meccanismo per cui l'inalazione di salina ipertonica potrebbe indurre la produzione di sputo non è noto, ma è stato ipotizzato un miglioramento dell'idratazione delle vie aeree, delle caratteristiche reologiche del muco ed un effetto favorente sul battito ciliare. L'esperienza finora maturata è tuttavia basata su un numero molto limitato di soggetti, trattati

con inalazione di soluzioni di forza osmotica non uniforme (19, 24). È stato inoltre documentato broncospasmo in una percentuale non indifferente di casi. Per prevenire il rischio di broncocostrizione in seguito all'inalazione della soluzione ipertonica, è sempre da suggerire l'uso di broncodilatatori 15 minuti prima del trattamento. L'escreato indotto, metodica usata prevalentemente per la valutazione del grado d'infiammazione e per guidare il trattamento di altre malattie respiratorie croniche, non ha finora fornito in FC dati statisticamente diversi per quanto riguarda l'isolamento di *P. aeruginosa* rispetto all'aspirato nasofaringeo (23). Anche se l'induzione dello sputo ha consentito il campionamento in soggetti in giovane età, nei quali non è altrimenti possibile indurre spontaneamente la produzione di escreato, sono necessarie delle indagini più approfondite, condotte su ampia casistica per poter confrontare i risultati microbiologici dell'escreato indotto con quelli ottenuti con le tecniche standard di prelievo dei campioni.

Un utile ausilio potrebbe essere rappresentato dall'integrazione delle colture microbiologiche con gli studi di immunologia (anticorpi anti-*P. aeruginosa*). Attualmente tuttavia anche questo settore è da considerare come area di ricerca, poiché non è stato ancora dimostrato quale, fra le varie metodiche immunologiche oggi disponibili, possa costituire il gold standard. Inoltre, nel caso in cui i titoli anticorpali siano oltre il cut-off, le attuali indicazioni non sono di iniziare il trattamento antibiotico eradicante, ma di incrementare la frequenza del campionamento per eseguire studi tradizionali di microbiologia.

In sintesi, anche se il campionamento dalle vie aeree in

pazienti FC non espettoranti fa parte della nostra quotidiana "routine assistenziale", esistono pochi studi e quasi tutti condotti su casistica limitata per poter consigliare questa o quella metodica di prelievo del faringe. Si sente quindi il bisogno di valutare e comparare tra loro studi su larga casistica riguardanti la sensibilità, la specificità e il valore predittivo delle varie metodiche di prelievo in pazienti non espettoranti.

Dal punto di vista pratico, in pazienti non espettoranti ed in completa stabilità clinica, conviene ancora suggerire la metodica più semplice e meno invasiva, cioè il campionamento con tampone orofaringeo, per l'identificazione della nuova infezione da *P. aeruginosa*. Ciò è in accordo con gli studi clinici finora pubblicati (25, 26). Un'attenzione particolare dovrebbe però essere riservata, mentre viene evocata la tosse, a toccare i pilastri tonsillari e la parete posteriore del faringe. Anche se la sensibilità di questa metodica non è ottimale, la semplicità del metodo ci consente di eseguire campionamenti ripetuti a cadenza ravvicinata, aumentandone complessivamente la sensibilità. Considerata la facilità di esecuzione del tampone orofaringeo, l'uso del BAL potrebbe essere limitato a quelle situazioni, prevalentemente in acuzie, in cui persista una sintomatologia clinica importante a dispetto di terapia antimicrobica apparentemente adeguata basata su risultati microbiologici da prelievi dal faringe (27).

Giovanni Taccetti, Vanessa Boni, Ilenia Falaj, Cesare Braggion
 Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica, Firenze
 (g.taccetti@meyer.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Wood RE, Boat TF, Doershuk C. Cystic Fibrosis (state of the art). *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:833-878
2. Redding GJ, Restuccia R, Cotton EK, Brooks JG. Serial changes in pulmonary functions in children hospitalized with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:31-36
3. Szafl M, Høiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:651-657
4. Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, Rock MJ, Gwinn ML, Houry MJ. Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. *Pediatrics* 2001; 107:274-279
5. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:330-335
6. Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358:983-984
7. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, von der Hardt H. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:88-92
8. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338:725-726
9. Drenkard E, Ausubel FM. *Pseudomonas* biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation. *Nature* 2002; 416:740-743
10. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, Hiatt P, McCoy K, Castile R, Smith AL, Ramsey BW. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001; 183:444-452

11. Kahn FW, Jones JM. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 1987; 155:862-869
12. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:137-142
13. McGarvey LP, Dunbar K, Martin SL, Brown V, Macmahon J, Ennis M, Elborn JS. Cytokine concentrations and neutrophil elastase activity in bronchoalveolar lavage and induced sputum from patients with cystic fibrosis, mild asthma and healthy volunteers. *J Cyst Fibros* 2002; 1:269-275
14. 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
15. Baran D, Cordier N. Usefulness of transtracheal puncture in the bacteriological diagnosis of lung infections in children. *Helv Paediatr Acta* 1973; 28:391-399
16. 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
17. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, Hiatt P, McCoy K, McNamara S, Ramsey B, Wagener J. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:321-328
18. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL, Gibson R, Redding GJ, Lent K, Harris K. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:331-337
19. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Wolfs TF. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4 Suppl 2:37-43
20. 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
21. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338:725-726
22. 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
23. De Boeck K, Alifier M, Vandeputte S. Sputum induction in young cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2000; 16:91-94
24. Henig NR, Tonelli MR, Pier MV, Burns JL, Aitken ML. Sputum induction as a research tool for sampling the airways of subjects with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56:306-311
25. Moss RB. Infection, inflammation and the downward spiral of cystic fibrosis lung disease. *J Pediatr* 2009; 154:162-163
26. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns J, Wagener JS, Ramsey B. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 154:183-188
27. Baughman RP, Keeton DA, Perez C, Wilmott RW. Use of bronchoalveolar lavage semiquantitative cultures in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:286-291

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



Il disagio emotivo del paziente e della sua famiglia: un problema di chi?

L'operatore sanitario ha esperienza quasi quotidiana del disagio emotivo del paziente e/o dei suoi familiari: a volte è evidente e riconoscibile, a volte è "muto" e nascosto. Ansia e depressione disturbano il "coping" con la malattia, in sostanza minano l'alleanza terapeutica, che si intende costruire per rendere più efficace la "cura". Si discute poco di questi aspetti e forte è la tendenza a "scansare" il disagio emotivo ed a delegare la sua conoscenza e terapia a psicologo o psichiatra. Certamente questi operatori sono cruciali per le loro competenze ma lo è altrettanto la relazione paziente-operatore sanitario. Cosa si fa nei Centri per affrontare il disagio emotivo del paziente e della sua famiglia? L'aumento della vita media dei pazienti rende più frequenti i sintomi di ansia e depressione?

Gli psicologi stanno ultimando una loro ricerca che ha lo scopo di stimare la prevalenza dei sintomi di ansia e depressione nei Centri italiani. In attesa di qualche dato su cui riflettere ci premeva aprire il dibattito su questa tematica con brevi interviste agli operatori del Centro FC di Napoli e di Verona – Sezione pediatrica. L'editoriale della Dr.ssa Catastini, psicologa presso il Centro di Firenze offre ulteriori riflessioni e stimoli.

1) *L'operatore sanitario ha numerose occasioni di contatto con i pazienti ed i loro familiari. A che età' o in quale fase della malattia o in quale situazione clinica i pazienti e/o i loro familiari possono esprimere maggiori disagi emotivi? Possono essere identificati dei comportamenti specifici, come quelli di tipo ansioso o depressivo?*

(...) In base alla mia esperienza di clinico (...), uno dei momenti di maggiore disagio, per i pazienti che hanno ricevuto la diagnosi alla nascita, o comunque in età pediatrica, è costituito dalla fase di transizione dal centro pediatrico al centro adulti. Il "passaggio" viene spesso vissuto, dai pazienti e dai familiari, come "un salto nel buio" ma, pur comprendendo i timori dei pazienti, noi siamo convinti che più che una transizione da un centro ad un altro, sia necessaria, sopraggiunta la maggiore età e per evitare un ritardo di maturazione psicologica, la transizione dall'età pediatrica a quella adulta. Il Centro (...) ha cercato di minimizzare il disagio della transizione ottimizzando la collaborazione tra gli operatori sanitari, rassicurando i familiari e garantendo ai pazienti la sicurezza di continuare a ricevere la stessa qualità di cure, ricevute durante l'età pediatrica, applicando dei protocolli di trattamento comuni.

Un altro momento particolarmente delicato è quello relativo alla comunicazione con i pazienti che ricevono una cosiddetta "diagnosi tardiva" in età adulta. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di forme ad espressione non completa

e con sintomatologia più lieve e di conseguenza il compito più "gravoso" per noi Medici, è quello di rassicurare i pazienti, che ricevono una diagnosi così impegnativa e vivono l'incertezza di una possibile evoluzione e progressione della malattia con un peggioramento delle condizioni cliniche. **(V. Carnevale, Medico – Napoli, Centro Adulti)**

Spesso i pazienti raggiungono la maturità ancora inconsapevoli della loro malattia, da diversi punti di vista. Alcuni invece presentano già un discreto grado di consapevolezza. Comunque sia, il nostro primo compito (...) è dare a ciascun paziente la giusta presa di coscienza e responsabilità della patologia, oltre che intervenire di fronte a cedimenti psicologici e stati depressivi.

Più che in relazione all'età, il disagio emotivo si esprime soprattutto in occasione di particolari condizioni cliniche, prime tra tutte la riacutizzazione respiratoria severa, che richiede un ricovero ospedaliero lungo ed un lento recupero funzionale. Così, il calo funzionale, la consapevolezza di non poter più vivere lunghi periodi liberi dall'antibiotico-terapia e dalla fisioterapia quotidiana sono stressanti. Ed infine, e forse soprattutto, il momento in cui diventano dipendenti dall'ossigeno-terapia, che compromette le loro relazioni sociali, tendendo ad isolarli allo stretto ambiente familiare. In tutte queste situazioni (...) il paziente comincia a manifestare sintomi di ansia, fino a vere e proprie crisi di panico, o al contrario tende a chiudersi in atteggiamenti di depressione del tono dell'umore e di riservatezza. **(G. Schiano, Fisioterapista – Napoli, Centro Adulti)**

I pazienti (...) adulti (...) hanno pianificato, anche se non del tutto accettato, quelli che sono i disagi emotivi e sociali che la loro malattia comporta.

Ho individuato però una particolare fase della malattia, oltre le periodiche riacutizzazioni, che è quella che sfocia nella dipendenza all'ossigeno terapia. Questa fase è particolarmente

gravosa, in special modo per quei pazienti che hanno una vita lavorativa e sociale piu' intensa rispetto ad altri e che vedono così limitare ulteriormente il loro vissuto già di per sè limitato. Questo determina inevitabilmente comportamenti di tipo ansioso-depressivo in questi pazienti. (S. Selva, *Infermiere – Napoli, Centro Adulti*)

Penso che il disagio emotivo ed il malessere psicologico in genere, siano condizioni di “pericolo latente” che possono intercorrere in qualunque fase del percorso di vita di una persona (e/o dei suoi familiari) affetta da condizione di malattia cronica evolutiva (...); (...) alcuni momenti cruciali (...) in cui il distress psicologico può essere favorito (...) sono la comunicazione della diagnosi, le fasi della progressiva autonomizzazione personale e sociale (ingresso a scuola, i rapporti con i coetanei/amici), l'accadimento di complicanze cliniche (diabete-insulinoterapia, insufficienza respiratoria-ossigenoterapia), quando si palesa la necessità/indicazione di accedere all'opzione terapeutica del trapianto polmonare

Le manifestazioni del disagio psicologico sono, naturalmente, le più svariate ed individuali mabasta andarle a scovare... ci sono, praticamente, sempre; non è indifferente valutare come una mamma manipola (o tende a discostarsi) dal proprio bambino durante la visita medica o la valutazione infermieristica; offre preziose informazioni verificare se un paziente (o un genitore) tende più a parlare che ad ascoltare o se tende a voler “provocare” rassicurazioni più che acquisire informazioni; è, evidentemente, un lacerante grido di aiuto (durante fasi critiche di malattia) il silenzio, spesso apatia, di quel paziente prima così “precisino” e pignolo nel volere sapere, commentare, partecipare; e potremmo andare oltre con altre innumerevoli tipologie di comportamenti. In tali ambiti è rilevante che l'operatore sanitario (meglio ancora l'equipe...) abbia la preparazione e la sensibilità culturale di orientarsi verso la cura della persona e, non solo, verso la cura della malattia. (C. D'Orazio, *Medico – Verona, Servizio Pediatrico*)

(...) Nella mia esperienza la comunicazione della diagnosi ed il conseguente ricovero ospedaliero sono sempre un momento particolarmente impegnativo sia per i genitori di un bambino al quale sia appena stata fatta diagnosi (pensiamo allo screening neonatale), sia per un paziente adulto in caso di diagnosi tardiva. Ci sono poi altre situazioni (...): le eventuali complicanze cliniche che possono presentarsi nel decorso della malattia, il raggiungimento di alcuni step, quali la comparsa di diabete insulinodipendente o di insufficienza respiratoria con necessità di ossigenoterapia domiciliare, e non per ultima la decisione di entrare in lista trapianto. Ci sono poi momenti “difficili” legati anche alla crescita dei pazienti: quando il bambino confronta la propria “diversità” con eventuali fratelli sani e successivamente, in particolare nel periodo adolescenziale, quando si deve confrontare con gli amici e con il rapporto di coppia. In tutto questo, grande carico e responsabilità hanno i genitori e molto dipende dalla loro “accettazione” della malattia e dalla loro capacità o meno di trasmettere serenità ai propri figli. In tutto questo si possono identificare comportamenti specifici riconducibili a depressione o ansia: a volte sono molto espliciti, altre volte invece è necessario leggere tra le righe soprattutto in quei momenti “a rischio” appena descritti. (M. Sanguanini, *Fisioterapista – Verona, Servizio Pediatrico*)

La parola disagio emotivo non rende esattamente l'idea di tanta deflagrazione interiore. Credo che il primo forte impatto emotivo lo accusino i genitori alla comunicazione di diagnosi, in special modo quando è una diagnosi a cui si arriva dallo screening neonatale. Con i successivi stadi di crescita del figlio i genitori si trovano di fronte ad altri momenti di criticità emotiva che evidenziano un percorso magari fino ad allora celato, non riconosciuto o non voluto riconoscere... Si può evidenziare ansia nei genitori del lattante, sicuramente più nella madre che a volte è ossessionata dall'attenzione che deve rivolgere al bimbo. La depressione nel genitore non è sempre presente o almeno così palesabile agli occhi dell'operatore, che non è preparato ad identificare i segni di quella che è una vera e propria malattia e che forse troppo spesso viene percepita non da reali conoscenze ma da luoghi comuni. Il disagio nel paziente viene spesso messo in relazione alle caratteristiche genitoriali. Per esempio un bambino che comincia ad andare a scuola, avrà più difficoltà a rapportarsi agli altri con il suo “bagaglio”, se i genitori gli hanno trasmesso solo la “pesantezza” di tale bagaglio e non anche il modo per metterlo sulle spalle... In seguito è certamente la fase adolescenziale la fase più critica, quella in cui le ansie si evidenziano e si possono manifestare comportamenti anomali.

Nella mia esperienza penso che i comportamenti probabilmente collegati ad un vissuto depressivo possano essere: l'apatia, la scarsa cura di sé, l'inappetenza, l'isolamento, la logorrea, lo sviluppo di atteggiamenti maniacali, il mutismo, l'astenia. Con l'evolversi della patologia nel paziente, di fronte ad inderogabili decisioni terapeutiche (insulina, ossigeno, trapianto) diventa inevitabile il rebound psicologico. (G. Amenta, *Infermiere – Verona, Servizio Pediatrico*)

2) I dati del Registro Nord Americano indicano che circa un 20% dei pazienti adulti esprime vissuti depressivi. Nella sua esperienza diretta con i pazienti trova che la prevalenza di questi sintomi nell'adulto sia simile? Quali sono i comportamenti che possono essere collegati ad un vissuto depressivo?

I dati del registro nord americano ricalcano la situazione del nostro Centro adulti. La progressione della malattia “costringe” il paziente ad accettare un progressivo peggioramento delle sue condizioni cliniche che spesso si traduce in un calo della qualità di vita percepita. L'andamento a scalini della patologia respiratoria, ad esempio, riflette l'atteggiamento di chiusura nei confronti dei familiari e degli operatori sanitari ed il rifiuto della terapia con una, in qualche caso, notevole riduzione della compliance. Un altro comportamento, che può essere collegato ad un vissuto depressivo, è l'abbandono dell'idea di poter avere una normale vita relazionale e di poter costituire una famiglia. E' interessante notare che i pazienti con sintomi ansioso-depressivi, sono anche quelli che rifiutano l'idea di inserirsi nel mondo del lavoro, mettendo al centro della loro vita la malattia e facendo ruotare intorno ad essa tutti i momenti della loro vita. (V. Carnevale, *Medico – Napoli, Centro Adulti*)

(...) Credo che la percentuale di comportamenti ansioso-depressivi sia maggiore del 20%, nel senso che in almeno il 40% dei pazienti si sono verificati, nel corso della loro vita, almeno

uno o qualche periodo di crisi psicologica. Sono nella maggior parte dei casi pazienti con la forma completa di malattia, che con l'aumentare dell'età, e la progressione della malattia, si trovano limitati nella vita sociale e lavorativa, e manifestano atteggiamenti di sfiducia, di apatia, di sconforto e abbattimento, come se si arrendessero e sentissero che comunque tutte le terapie imposte e le ore di fisioterapia non servissero a farli sentire meglio. In altri, addirittura, si manifestano atteggiamenti di rabbia e aggressività nei confronti della famiglia, di chiusura nei confronti degli amici e del personale medico e paramedico. Altri, infine, diventano ossessionati dalle terapie, legati costantemente alla fisioterapia respiratoria ben oltre i tempi prescritti. Anche tra i pazienti in migliori condizioni cliniche, come gli atipici, a volte è possibile ritrovare atteggiamenti ansioso-depressivi, derivanti dall'incertezza di un'evoluzione peggiorativa della malattia, dalla consapevolezza di una diagnosi di malattia cronica e severa. *(G. Schiano, Fisioterapista – Napoli, Centro Adulti)*

Certo, anche qui da noi assistiamo pazienti adulti che manifestano sintomi ansioso depressivi. Ovviamente le percentuali aumentano con l'età (aumentando la presa di coscienza delle limitazioni che la malattia pone) e là dove il livello socio-culturale è più elevato. Irascibilità, chiusura in se stessi, rifiuto delle terapie o al contrario una iperattività lavorativa e sociale forzata, sono i segni più frequenti di un vissuto depressivo. *(S. Selva, Infermiere – Napoli, Centro Adulti)*

I rilievi del Registro Nord Americano sono, probabilmente, condivisibili a patto che si stabilisca una precisa identificazione nosologica del "vissuto depressivo"; se, invece, ci si orienta ad indagare su un più generico disagio emotivo-psicologico (una condizione quindi, in ogni caso, che ostacola il produrre una buona qualità di vita), temo che la prevalenza del fenomeno sia ben superiore del "crudo" 20%. *(C. D'Orazio, Medico – Verona, Servizio Pediatrico)*

Non so se i dati del registro Nord Americano siano sovrapponibili ai nostri e mi è difficile stabilire delle percentuali precise. Diversi possono essere i comportamenti che possono ricondurre ad uno stato depressivo: un atteggiamento di totale rassegnazione che può portare alla completa mancanza di una vita sociale, una comunicazione anomala che può spaziare dal mutismo alla logorrea con atteggiamenti a volte aggressivi, una scarsa cura di sé. *(M. Sanguanini, Fisioterapista – Verona, Servizio Pediatrico)*

E' probabile che i dati del Registro Nord Americano siano assimilabili ai nostri, teoricamente, ma nel concreto la possibilità di ricavare dati reali per stabilire questo con certezza penso sia ancora lontana. Nel rilievo dei dati sopra citati, utilissima sarebbe la formazione degli operatori in tal senso. *(G. Amenta, Infermiere – Verona, Servizio Pediatrico)*

3) *Ritiene che il paziente e/o i loro familiari riescano ad esprimere sufficientemente agli operatori i loro disturbi emotivi di tipo ansioso/depressivo? Cosa mettiamo in atto nella nostra prassi per comprendere meglio il loro disagio emotivo?*

Un tema troppo spesso molto trascurato, nel rapporto medico-paziente, è (...) la modalità di ascolto del paziente. Si parla troppo spesso di "non aderenza" alla terapia ma, le scelte che il malato intende fare rientrano in un processo di comunicazione medico-malato che dovrebbe raggiungere l'obiettivo di permettere al medico, ed ai familiari del paziente, di conoscere e capire i suoi desideri. Il medico dovrebbe aiutare il malato a discutere di questo argomento, offrendogli la possibilità di definire quali sono i valori a cui la sua vita è ispirata, quali sono le modalità con cui intende affrontare le diverse fasi della malattia, supportandolo in un colloquio che va visto come parte delle cure e che ha implicazioni molto importanti non solo per il malato stesso ma anche per i suoi familiari. Il paziente in genere ritiene che parlare con il medico di questo argomento è un'esperienza utile e confortante. Il tema è molto importante, al punto da poter affermare che questa "comunicazione" è cruciale, attesa dal malato più di quanto il medico possa pensare. *(V. Carnevale, Medico – Napoli, Centro Adulti)*

La capacità dei pazienti e dei loro familiari di esprimere disagi emotivi a noi operatori dipende molto dal loro livello socio-culturale. Una famiglia di elevato e medio grado sociale, consapevole quindi dell'importanza e delle conseguenze di simili atteggiamenti, li riconosce e li riferisce nella maggior parte dei casi, mentre in un ambiente con basso grado di scolarizzazione e culturale, questi atteggiamenti vengono sottostimati dai familiari, o se riconosciuti sono comunque ritenuti secondari, privi di importanza.

Per questo motivo, cerchiamo comunque sempre, nei colloqui con il paziente e con il familiare, di chiedere noi stessi informazioni sulla vita del paziente nell'ambiente familiare, sui suoi rapporti con i parenti e con gli amici, sulla sua vita di relazione, sui suoi progetti lavorativi e futuri. *(G. Schiano, Fisioterapista – Napoli, Centro Adulti)*

Solitamente è il familiare, quasi sempre la mamma, ad esprimere a noi operatori, i disagi che vive assieme al figlio/a. In molti casi è quasi impossibile distinguere il vissuto del paziente da quello del genitore che lo segue strettamente. Vivono praticamente in simbiosi. Ascoltare gli sfoghi dei familiari è fondamentale e, anche se non sempre si riesce a dar loro risposte esaurienti e rincuoranti, questo basta loro a ricreare le motivazioni che danno la forza per andare avanti. *(S. Selva, Infermiere – Napoli, Centro Adulti)*

Il disagio emotivo e psicologico è espresso sufficientemente e compiutamente dal paziente e/o familiare, solo se si è strutturato il clima di "alleanza di cura alla persona" nell'ambito, condiviso, di un percorso assieme; ritengo che la qualità della comunicazione della diagnosi (intesa come necessità/dovere di chiarezza e realismo, non disgiunte dalla possibilità di offrire ragionevoli speranze) sia l'elemento propedeutico essenziale per il raggiungimento di tale obiettivo. *(C. D'Orazio, Medico – Verona, Servizio Pediatrico)*

Nella quotidianità del mio lavoro una grande importanza riveste la relazione e la comunicazione con il paziente ed è proprio all'interno di questa relazione che si possono cogliere gli eventuali disagi emotivi, da quelli più blandi a quelli più importanti. In alcune situazioni particolari è l'operatore

stesso che stimola pazienti e familiari ad esprimere le proprie difficoltà, anche se a mio parere non sempre possediamo sufficienti strumenti per individuare tutte le situazioni di disagio e ancor più per collegarle a comportamenti specifici di tipo ansioso o depressivo. Una grande risorsa però ci viene dal confronto con le diverse figure professionali che gravitano intorno al paziente ed è proprio grazie a questo lavoro di equipe che spesso si è in grado di affrontare problemi così importanti. *(M. Sanguanini, Fisioterapista – Verona, Servizio Pediatrico)*

Devo dire che sempre di più rispetto al passato, familiari e pazienti esprimono il loro vissuto e la conseguente difficoltà emotiva; ma è spesso l'operatore che stimola questo processo di consapevolezza dello star male ed il condurre successivamente ad un aiuto di competenza. L'operatore può condurre il familiare o il paziente a dire di sé, solo standogli vicino ed ascoltandolo, stabilendo quindi una "giusta" relazione. Anche nella prassi della comprensione dell'altro, l'operatore è comunque ancora in difetto per la povertà di strumenti cognitivi a disposizione per svolgere questo tipo di indagine. *(G. Amenta, Infermiere – Verona, Servizio Pediatrico)*

4) *Come si comporta quando si rende conto che un paziente sta sperimentando un difficile stato emozionale, sia come stato ansioso o come vissuto depressivo?*

Il compito del Medico di un centro di cura è anche quello di coordinare il lavoro dell'intera equipe e, per fortuna, il nostro gruppo, supportato dall'aiuto di un gruppo di Psicologi (...), ha imparato a considerare, conferendogli la stessa "dignità patologica" dei disturbi respiratori o gastrointestinali, i disturbi ansiosi o il vissuto depressivo del paziente, come un problema da affrontare insieme al paziente in maniera globale, adoperando tutti i mezzi, farmacologici e non, che possono migliorare il tono dell'umore. Il colloquio con il paziente e con i suoi familiari, rimane un momento fondamentale: il primo passo di un cammino spesso ricco di ostacoli ma che si può superare solo con l'aiuto e l'impegno di tutti. *(V. Carnevale, Medico – Napoli, Centro Adulti)*

Il mio approccio nei confronti dei pazienti viene considerato spesso molto severo. In realtà (...), mi sono reso conto nel tempo che un approccio troppo accomodante li fa adagiare ed impigrire, si rischia di perdere autorità e rispetto, con perdita di compliance alla terapia. Non è per nulla facile trovare il giusto equilibrio tra la confidenzialità che si crea inevitabilmente con i pazienti, più spesso e più a lungo ricoverati (gli stessi che di frequente presentano disagi emotivi), e il giusto distacco per richiedere un adeguato impegno lavorativo.

Di fronte ad atteggiamenti di tipo ansioso, cerco di razionalizzare la situazione clinica presente, sottolineando la necessità di dover affrontare, un passo alla volta, la realtà e le esigenze momentanee. Nei confronti delle reazioni di sfiducia e depressione, sono molto più duro ed esigente, costringendo i pazienti ad un impegno rigoroso, continuo e serio, che non lasci spazio, durante le ore di fisioterapia, ad altri pensieri. Accanto a tutto ciò, cerco di ascoltarli sempre, per poter intuire e capire le motivazioni del loro

disagio, provando poi a dare risposte che siano incoraggianti e positive, o che si focalizzino sugli aspetti positivi del loro vissuto e del loro presente. *(G. Schiano, Fisioterapista – Napoli, Centro Adulti)*

Il compito, personalmente, mi risulta alquanto arduo, dato il mio essere ed il coinvolgimento che il mio ruolo comporta; ciò nonostante il sorriso ed una frase gentile è sempre un buon inizio per dare al paziente terreno fertile su cui impostare eventuali sfoghi, richieste di consigli o anche il semplice dialogo. La conferma dell'accettazione da parte dei pazienti di tale comportamento la ricevo quando vedo i loro volti sorridenti all'inizio di ogni turno, e credetemi, non c'è gratificazione migliore di questa. *(S. Selva, Infermiere – Napoli, Centro Adulti)*

Le problematiche relative allo stato d'ansia ed al vissuto depressivo del paziente (e/o genitori) meritano comportamenti di natura preventiva, di identificazione tempestiva e di supporto terapeutico; per realizzare tale obiettivo, in assenza di reali occasioni formative che sin qui siano state offerte agli operatori sanitari, penso che lo strumento più efficiente/efficace (pur con alcuni limiti) sia la modalità della continuità assistenziale (per fasce d'età, nella nostra Unità Operativa) da parte di equipè multidisciplinare dedicata, che opera con confronto reciproco strutturato (dove le esperienze emotive del paziente trovano spazio di essere discusse al pari della sua tosse o della sua steatorrea!); la consuetudine (anche) empatica che ne deriva arricchisce la qualità terapeutica, gratificando, nel suo percorso, sia gli operatori che i pazienti; ciascun operatore troverà, nell'ambito della mission dell'equipè, le proprie "originalità" di comportamento. *(C. D'Orazio, Medico – Verona, Servizio Pediatrico)*

Quando mi trovo ad affrontare con un paziente un momento di particolare disagio emotivo, mi pongo in atteggiamento di accoglienza cercando di mantenere la "giusta distanza". Empatia...comprensione...professionalità... anche se non esiste una ricetta valida per tutte le situazioni e spesso ci si affida a quel buon senso che nasce dall'esperienza e dal confronto con i propri colleghi di lavoro. *(M. Sanguanini, Fisioterapista – Verona, Servizio Pediatrico)*

Il mio comportamento a questo proposito non è standardizzato. Ritengo sia importante essere flessibili in rapporto al tipo di persona e di situazione. Bisogna tenere conto del suo vissuto, del bagaglio culturale, della sua capacità di coping. Mi sforzo di mantenere la giusta distanza, cercando di non dare mai niente di scontato e di non formulare giudizi. *(G. Amenta, Infermiere – Verona, Servizio Pediatrico)*

Terapia steroidea: quale è il suo impiego nella pratica clinica dopo l'introduzione dell'ibuprofene e dell'azitromicina ed in attesa dei farmaci antiinfiammatori più specifici per la pneumopatia della fc?



Dibattito

Premesse di fisiopatologia

Nel Congresso Europeo FC 2009, svoltosi a Brest, credo che siamo usciti tutti dalla sessione plenaria pomeridiana con il dilemma se nella fibrosi cistica nasca prima l'infezione o l'infiammazione. Ad oggi non siamo in grado di dare una risposta scientifica a questa domanda. Il meccanismo che lega la funzione alterata del gene CFTR all'infezione batterica cronica ed all'infiammazione delle vie aeree non è stato ancora chiarito in letteratura. La ridotta secrezione di cloro dovuta al difetto CFTR associato a quello dei canali di trasporto ionici porta infatti ad una disidratazione delle secrezioni endobronchiali e ad una difettosa clearance mucociliare. Queste secrezioni dense ostruiscono il lume delle vie aeree ed impediscono l'eliminazione dei germi; questo facilita l'infezione batterica che a sua volta cronicizza. Inoltre il difetto di CFTR porterebbe ad un'alterata quantità di liquido sulla superficie delle vie aeree con ridotta quantità di acido sialico sulla componente glicolipidica dell'epitelio bronchiale; queste alterazioni (assieme all'incapacità di inglobare i batteri), determinerebbero un difetto di killing con conseguente infezione cronica.

Quasi sicuramente l'infezione batterica cronica è la causa principale della progressiva infiammazione nei pazienti FC. I neutrofili hanno un ruolo fondamentale: reclutati dai fattori chemiotattici causano da un lato un danno ossidativo ai tessuti, dall'altro liberano enzimi, in particolare l'elastasi, che stimola le cellule epiteliali a produrre interleuchina 8, a sua volta potente chemiotattico degli stessi neutrofili, con innesco di un circolo vizioso (Figura 1). L'elastasi inoltre digerisce le strutture proteiche del polmone ed ha diversi effetti negativi sul controllo dell'infiammazione. Purtroppo l'infiammazione in cui vi è predominanza di neutrofili, non risulta efficace nel contrastare ed eradicare l'infezione cronica: perciò una volta che l'infezione si instaura si automantiene. Contemporaneamente l'infiammazione porta ad una progressiva distruzione dei bronchi con sovvertimento irreversibile della struttura del polmone.

Ci sono chiare evidenze che dimostrano che l'infiammazione bronchiale è necessariamente causata e mantenuta dall'infezione: nelle colture cellulari di epitelio bronchiale di fibrocistici dei primi anni di vita, è stato documentato un basso valore

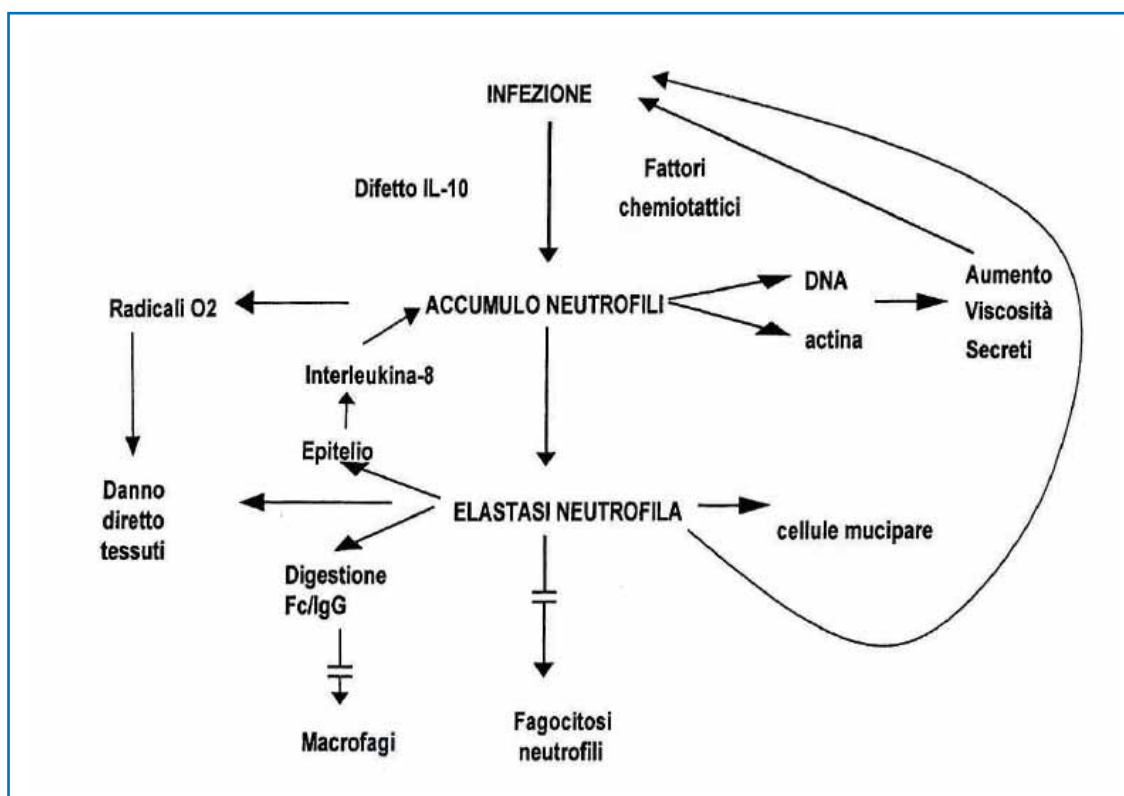


Figura 1: ipotesi patogenetica.

di fattori chemiotattici (NF fattore nucleare e interleuchina 8), in assenza di uno stimolo infiammatorio. Lo stesso profilo citochinico è presente nel BAL di bambini sani, aventi la stessa età. Esistono invece altri studi che suggeriscono come l'epitelio bronchiale possa presentare un'alterata predisposizione pro-infiammatoria e che l'infiammazione bronchiale possa manifestarsi anche in assenza di batteri. Inoltre non possiamo dimenticare il ruolo dei virus nella patogenesi infiammatoria.

Ognuno, a fronte di questa parziale incertezza fisiopatologia, abbraccia una o l'altra teoria sulla genesi della flogosi, sviluppando così una diversa attitudine nei confronti dell'utilizzo, più o meno precoce, di una terapia antinfiammatoria. Probabilmente non esiste una verità assoluta, ma quasi sicuramente il difetto genetico di base condiziona in senso pro-infiammatorio la mucosa delle vie aeree che "si mette in movimento" alla prima infezione, che verosimilmente sarà virale; questa a sua volta apre la strada ai batteri.

Come e in cosa ci aiuta la letteratura

Possiamo ipotizzare due situazioni di utilizzo degli steroidi nel trattamento della malattia fibrocistica: in acuto ed in cronico. L'aiuto della letteratura per quanto riguarda l'acuzie è scarso. Sono a conoscenza di soli due lavori considerati metodologicamente inoppugnabili dai revisori della Cochrane e solamente di uno abbiamo a disposizione i dati completi. Mark Dovey ha trattato 12 pazienti in corso di riacutizzazione respiratoria con il prednisone a 2 mg/Kg per 5 giorni in aggiunta alla terapia antifettiva. Questi pazienti sono stati poi ricontrattati, in tutti i parametri previsti, a 45 giorni dalla dimissione. La conclusione dell'autore è che l'aggiunta dello steroide non dà alcun miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo sui parametri presi in esame. In verità fra tutti i parametri osservati, il FEV1 ha mostrato un miglioramento superiore nel gruppo con steroide rispetto a quello con placebo. Si può obiettare che forse l'esiguità del numero dei partecipanti non ha permesso di arrivare ad una differenza staticamente significativa.

Un lavoro del 2007 di Hester riguardava la valutazione di un questionario, inviato ai medici inglesi che trattano pazienti con FC e la loro abitudine a somministrare o meno il cortisone nelle riacutizzazioni respiratorie. Le risposte di 34 medici su 42 questionari inviati, che riguardavano 50 pazienti con fibrosi cistica, sorprende per il fatto che tutti lo hanno prescritto, o frequentemente o raramente (Figura 2). E comunque il 50% lo ha adoperato nei momenti di severo peggioramento respiratorio.

Esiste infine in letteratura un poster di un gruppo francese, presentato al Congresso Europeo 2008, sull'utilizzo di un bolo di prednisone (1gr/1.73m²) per 3 giorni consecutivi, somministrato a 4 pazienti con severa malattia polmonare che non avevano risposto alle "dosi comuni" di prednisone. Gli autori riferiscono un "dramatic improvement" delle condizioni cliniche.

Per l'utilizzo dello steroide in trattamento cronico (oltre il mese di durata), possiamo far riferimento alla revisione della Cochrane

2009, sull'uso degli steroidi orali. Sono stati identificati sette studi, di cui solamente tre metodologicamente perfetti; di questi, solamente due hanno un follow-up lungo (4 anni). Dopo aver analizzato i due lavori prescelti (Auerbach 1995: sono stati studiati 45 bambini tra 1-12 anni, seguiti per 4 anni somministrando prednisone a 2 mg/Kg a giorni alterni; Eigen 1995: pazienti sempre in età pediatrica trattati per 4 anni a giorni alterni, con 2 mg/Kg o 1 mg/Kg e controllati successivamente per un totale di 10 anni), i recensori Cochrane sono giunti alla conclusione che la dose più elevata, è molto efficace nel rallentare la progressione della malattia polmonare, ma non dovrebbe essere usata per l'elevato rischio di effetti collaterali. Gli autori concludono anche che la dose più bassa (1 mg/Kg), potrebbe essere usata per un tempo non inferiore ai 24 mesi, ponendo anche in questo caso molta attenzione agli effetti collaterali. Fra questi, la cataratta ed il difetto di crescita si sono dimostrati i principali. Il ritardo di crescita appare dopo 24 mesi con la dose di 1 mg di prednisone e dopo 6 mesi alla dose doppia. Questo importante effetto secondario viene notato solamente nei maschi e non nelle femmine e persiste da 6 a 7 anni dopo la sospensione del trattamento. Nella genesi del ritardo di crescita resta chiaramente difficile da definire il possibile ruolo parziale della malattia sottostante. Le conclusioni, ovvie, portano gli autori ad affermare che diventa necessario aggiustare la dose per ottenere il miglioramento della funzione polmonare senza causare un arresto di crescita, effetto che già di per sé è abbastanza frequente nei pazienti con forme di malattia severa, che sono quelli oltretutto maggiormente candidati alla terapia cortisonica a lungo termine.

Le nostre convinzioni e il nostro comportamento

La letteratura sicuramente riveste un ruolo notevole nell'indirizzare le scelte terapeutiche nel nostro Centro. Nella nostra prassi un paziente non in trattamento steroideo, che viene ricoverato, riceve un trattamento cortisonico (prednisone 1-2 mg/kg) se dopo i primi giorni di terapia antibiotica non mostra un miglioramento della spirometria ed una diminuzione della PCR. Il trattamento viene mantenuto per tutto il periodo del ricovero e viene scalato a casa nel giro di un paio di settimane. Non abbiamo dati controllati che ci dicano se questo intervento porta un reale beneficio o una diminuzione dei tempi di degenza; la nostra sensazione è che l'aggiunta del cortisone serva spesso a "sbloccare" una situazione di stallo favorendo un più rapido miglioramento.

Abbiamo usato il trattamento con boli ad alte dosi in

QUESTION 1: Have you ever used glucocorticoids with IV antibiotics in the management of acute CF P EX ?

Never	0/34	(0%)
Very rarely	7/34	(21%)
Occasionally, in severe exacerbations	17/34	(50%)
Fairly regulary	7/34	(21%)
Often	3/34	(8%)

Figura 2: Hai mai utilizzato lo steroide associato all'antibiotico EV nella riacutizzazione polmonare in FC?

due singoli casi, in cui c'era una severa compromissione polmonare. In un caso con infezione da *Bulkholderia Cepacia* e nell'altro con 3 ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* mucoside, multiresistente. La nostra impressione è stata che oltre ad avere avuto immediatamente la presenza di effetti collaterali (ipertensione e iperglicemie difficili da controllare), abbiamo provocato un'immunodepressione importante per cui entrambi sono deceduti in breve. La situazione clinica è precipitata molto velocemente senza che noi riuscissimo a contrastarla in alcun modo. Un'esperienza così limitata non permette alcuna affermazione certa, peraltro ad oggi non adotteremmo più una strategia così aggressiva, senza essere confortati da ulteriori lavori in letteratura.

A parte le situazioni ben definite dalla letteratura (vedi ABPA) utilizziamo invece molto poco il cortisone nel paziente cronico e lo facciamo avvalendoci di alcune osservazioni cliniche. Una nostra possibile indicazione in questo ambito è la presenza di tosse irritativa secca, accompagnata da poco escreato: sono i pazienti che chiamiamo "poco produttivi". Allo stesso modo valorizziamo una ostruzione precoce delle vie aeree con tempi allungati nel raggiungere la capacità vitale attesa interpretando questo dato come secondario all'infiammazione, piuttosto che all'infezione. Infine valorizziamo anche un lieve, ma progressivo peggioramento dei valori funzionali respiratori nelle 3-4 prove successive, che il paziente fa durante la spirometria o il miglioramento dei parametri di flusso alla diminuzione della spinta espiratoria: questi dati ci suggeriscono che l'infiammazione in quel momento gioca un ruolo predominante. Valorizziamo anche il riscontro, nell'esame obiettivo polmonare, di fischi espiratori, che normalmente non si avvertono a fronte di un fatto infettivo; anche questo tassello ci fa propendere per un fatto infiammatorio. "Last but not least" il giudizio della fisioterapista: in questi casi ci avverte che durante la fisioterapia il paziente non è riuscito a tollerare un'espirazione forzata lunga, raggiungendo precocemente il punto di egual pressione, ci conferma che la quantità dell'escreato non è aumentata e che lo stesso non è cambiato di colore. Questi dati messi assieme ci fanno optare per la somministrazione di uno steroide, che però

non abbiamo mai adoperato per periodi molto lunghi (superiori ai 60 giorni). La scuola di Trieste, inoltre, spesso si avvale come strumento fisioterapico dello Spiro-Tiger. Questo riesce a dare anche delle informazioni sullo stato polmonare: lo strumento, infatti, è composto da una sacca di un dato volume in cui i pazienti devono respirare. La grandezza della sacca è proporzionale alla capacità vitale del paziente. Il movimento di riempire e svuotare questa sacca viene eseguito con una certa frequenza impostata senza provocare iperventilazione. Nei casi in cui ci troviamo di fronte principalmente ad un'infiammazione polmonare, i pazienti non riescono a raggiungere elevati volumi di riempimento, mentre riescono a tollerare relativamente bene le alte frequenze respiratorie. L'opposto avviene nelle situazioni in cui è predominante l'infezione. Infine durante la seduta di fisioterapia, il paziente con polmone "infiammato" afferma di provare una sensazione di chiusura "come se il polmone decidesse di chiudersi precocemente". Il paziente infetto, con "polmone pieno" avrà una sensazione differente, di "polmone piccolo".

Concludendo possiamo affermare che i dati su cui decidiamo di intraprendere un trattamento steroideo non sono scientifici. Derivano dall'esperienza personale, dall'aiuto reciproco delle varie figure che ruotano attorno al paziente, dalle piccole informazioni che ci possono dare gli strumenti (spirometro, apparecchi per la fisioterapia) e non da ultimo, dalla storia clinica. Io credo che ogni Centro si comporti fondamentalmente in egual modo: la letteratura, l'esperienza personale ed il vissuto del paziente sono normalmente le tre "linee guida" per la gestione. Il cambiamento delle indicazioni della letteratura scientifica porta al cambiamento delle proprie convinzioni. In assenza di dati forti di letteratura è inevitabile che queste giochino ancora un ruolo preponderante.

*E. Barbi **, *E. Da Dalt***, *F. Poli***

**Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo*

***Centro Regionale FC Friuli-Venezia Giulia, IRCCS Burlo Garofolo*

(poli@burlo.trieste.it)

Riferimenti bibliografici:

- Elizur A, Cannon C, Ferkol T. Airway inflammation in Cystic Fibrosis. *Chest* 2008; 133:431-436
- Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-689
- O'Sullivan B, Freedman S. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2009; april 28:1-14
- Van Ewijk B, Van Der Zalm M, Wolfs T et al. Viral respiratory infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4:31-36
- Mastella G. Argomenti di Malattie Respiratorie Infantili. *Fibrosi cistica*. 1998: 95-142.
- Ghdifan S, Couderk L, Leguillon C et al. *J Cyst Fibros*, Abstract 2008; 7 (suppl. 2): S69
- Dovey M, Aitken M, Emerson J et al. Oral corticosteroids therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation. *Chest* 2007; 132:1212-1218
- Hester K, Powell T, Downey D et al. Glucocorticoids as an adjuvant treatment to IV antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbation: a UK survey. *J Cyst Fibros* 2007; 6:311-313
- Cochrane 2009, Issue 2: Oral steroids for Cystic fibrosis
- Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Jan 21; (1):CD001915
- Sartori R, Barbi E, Poli F et al. Respiratory training with a specific device in cystic fibrosis: a prospective study. *J Cyst Fibros* 2008; 7:313-319



Dibattito

Introduzione

In Fibrosi Cistica (FC) una eccessiva risposta infiammatoria cronica, caratterizzata dal reclutamento e dall'attivazione di neutrofili, è sempre più indicata come la principale responsabile del danno polmonare. Inoltre esistono dati emergenti circa un'alterazione primitiva della risposta immunitaria nei pazienti FC che confermano il ruolo fondamentale ed indipendente del processo infiammatorio in questa malattia. Nonostante l'importanza riconosciuta alla reazione infiammatoria la terapia antinfiammatoria in Fibrosi Cistica è tuttora poco standardizzata, in continua evoluzione e probabilmente fonte di nuovi farmaci per il futuro. Di relativa recente introduzione nella pratica clinica in FC sono l'ibuprofene e l'azitromicina.

L'ibuprofene al dosaggio di 20-30 mg/Kg/die assunto continuativamente ha dimostrato di poter rallentare il danno polmonare soprattutto nei bambini (1). L'uso di tale terapia appare inoltre sufficientemente sicuro in termini di rischio di effetti collaterali ma in pratica è complicato dalla necessità di dover dosare il picco di concentrazione plasmatica del farmaco. Infatti emerge dalla letteratura scientifica che l'azione terapeutica ottimale dell'ibuprofene si ottiene per concentrazioni plasmatiche comprese tra 50 e 100 microgrammi/ml. Concentrazioni inferiori rischiano di avere un effetto paradossale, pro-infiammatorio, mentre a concentrazioni maggiori aumentano significativamente i rischi di effetti collaterali (gastrointestinali, epatici, renali). Il dosaggio terapeutico dell'ibuprofene per ottenere una concentrazione plasmatica ottimale è molto soggettivo ed andrebbe verificato in ogni paziente all'avvio della terapia e successivamente monitorato nel tempo. Da tener presente inoltre il rischio di danno renale grave segnalato per l'associazione di ibuprofene per os con aminoglicosidi e colimicina per uso endovenoso. Nella pratica clinica del "mio" Centro l'utilizzo di ibuprofene è sicuramente molto aumentato negli ultimi anni alla luce dei risultati riportati dalla letteratura. La difficoltà pratica però di monitorarne regolarmente la concentrazione plasmatica fa sì che l'utilizzo di ibuprofene, soprattutto nei bambini nei quali sembrerebbe più efficace, avvenga in modo parziale e limitato nel tempo.

L'azitromicina, per le sue azioni antinfiammatorie ed immunomodulatrici, ha ottenuto un ruolo terapeutico in Fibrosi Cistica. Una revisione degli studi pubblicati infatti dimostra come tale farmaco sia in grado di ottenere un piccolo ma significativo miglioramento della funzionalità polmonare nei pazienti FC (2). Tali risultati però necessitano ancora di conferme definitive. Il suo utilizzo si è molto diffuso in Fibrosi Cistica anche grazie alla sostanziale buona tollerabilità e comunque alla assenza di effetti collaterali importanti. Il dosaggio e le modalità di somministrazione settimanali non sono ancora omogenee e standardizzate in un protocollo comune. Esistono dati a favore di una azione anche anti-Pseudomonas dell'azitromicina. Tale farmaco infatti sembra interferire con la capacità di questi batteri di trasformarsi nel fenotipo mucoide e di utilizzare il meccanismo patogenetico

del "quorum-sensing". Personalmente sono favorevole all'uso continuativo dell'azitromicina in quei pazienti con FC che necessitano di incrementare gli interventi terapeutici per un andamento non soddisfacente della malattia, soprattutto se caratterizzati da infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa. È importante comunque cercare di verificare in ogni singolo caso i benefici e la tollerabilità di una terapia continuativa con azitromicina e non proseguirla "passivamente" a tempo indefinito. Conosciamo bene però la difficoltà di comprendere la risposta terapeutica ad un farmaco nei nostri pazienti, per la complessità del quadro clinico, la multifattorialità patogenetica e la molteplicità dei regimi terapeutici in FC. Particolare attenzione credo andrebbe rivolta al valutare eventuali rischi microbiologici di tale terapia effettuata a lungo termine. Mi riferisco alla possibilità di selezionare microrganismi con caratteristiche fenotipiche e di resistenza alla terapia antibiotica negative per la prognosi dei pazienti, un problema questo grave ed emergente in FC.

L'efficacia di azitromicina e ibuprofene, pur non avendone compreso ancora a fondo il meccanismo di azione, ci conferma con forza il ruolo primitivo patogenetico del processo infiammatorio in FC. Tra i farmaci antinfiammatori in FC i corticosteroidi hanno un ruolo storico. Credo possa essere tuttavia ancora utile avviare un confronto su questo argomento. Infatti, come accade spesso in FC, l'introduzione di nuove terapie si va ad aggiungere a quelle già in uso e non a sostituirle.

Terapia steroidea orale

L'utilizzo di prednisone per os a dosaggi terapeutici (1-2 mg/Kg die a gg alterni) per periodi prolungati si è rivelata efficace nel contenere il danno polmonare, ma sostanzialmente inutilizzabile per la comparsa di importanti e prevedibili effetti collaterali (4). Non esistono dati in letteratura circa l'uso di steroidi per os a dosaggi di mantenimento molto inferiori a quelli sopraindicati e per periodi prolungati. Tale utilizzo della terapia steroidea avviene talvolta nella pratica clinica in pazienti con malattia grave e frequenti riacutizzazioni senza un sufficiente razionale scientifico.

L'utilizzo di steroidi per via orale, a dosaggio pieno per un breve periodo, in corso di riacutizzazione della malattia polmonare ed in associazione alla terapia antibiotica endovenosa è una pratica diffusa. Una recente pubblicazione riporta uno studio randomizzato nel quale l'utilizzo di prednisone orale nei primi 5 giorni di terapia in corso di riacutizzazione broncopolmonare non sembra dare benefici statisticamente significativi, anche se emerge la tendenza ad un migliore recupero della funzionalità polmonare nei pazienti in terapia steroidea anche a distanza di 42 giorni dall'avvio della terapia (5). Personalmente ritengo che al momento l'uso degli steroidi per via sistemica in corso di riacutizzazione broncopolmonare vada limitato a casi selezionati, in quanto il rischio di effetti collaterali non è giustificato dall'evidenza di un reale vantaggio. Infatti l'utilizzo della terapia steroidea

orale in FC, soprattutto in fase acuta di malattia, è spesso complicato da alterazioni del metabolismo glucidico o da scompenso diabetico. Sarebbe molto utile comunque uno studio che stabilisse definitivamente se l'uso di terapia steroidea orale può migliorare il recupero della funzionalità polmonare in corso di riacutizzazione. Un obiettivo, questo, molto importante in FC.

Nell'ambito della terapia steroidea orale in FC rimane poi indiscusso il suo ruolo nei casi di ABPA, secondo i dosaggi e le modalità descritte in letteratura (8). La difficoltà della diagnosi di ABPA in FC fa sì che la terapia steroidea venga avviata anche in casi dubbi, spesso comunque con beneficio.

Terapia steroidea per inalazione

L'utilizzo di una terapia steroidea per inalazione in FC (fluticasone, flunisolide, beclometasone, budesonide) è prassi diffusa ed apparentemente in aumento sia in Europa che negli Stati Uniti. Attualmente infatti viene riportato un utilizzo di tale terapia nel 50% circa dei pazienti sia pediatrici che adulti in Inghilterra e negli Stati Uniti (3). Inoltre tali farmaci vengono utilizzati a dosaggi molto alti e per periodi molto prolungati e continuativi.

Da una revisione della letteratura però non ci sono evidenze che la terapia con corticosteroidi inalanti dia dei vantaggi clinici significativi (7). In accordo con tali dati non esistono evidenze di vantaggi dall'utilizzo di steroidi per inalazione anche in pazienti con bronchiectasie non-FC, sia in condizioni cliniche stabili che in corso di esacerbazioni (6). Inoltre un lavoro recente (randomizzato, in doppio cieco) dimostra come la sospensione della terapia con fluticasone dopo almeno 3 mesi di assunzione in soggetti con FC non ha comportato peggioramenti clinici nei successivi 6 mesi (3). Non è possibile dedurre da questo studio se esistono categorie di pazienti individuabili per età o FEV1 che si differenzino nella risposta alla terapia steroidea per inalazione. Le motivazioni per cui la terapia steroidea inalatoria sembra essere poco efficace non sono chiare. Una spiegazione potrebbe essere una scarsa penetrazione del farmaco nelle vie aeree, da cui forse la tendenza ad utilizzare tali farmaci a dosaggi molto alti. Inoltre la patogenesi dell'infiammazione a prevalenza neutrofila potrebbe spiegare la scarsa efficacia degli steroidi per inalazione in FC a differenza di quanto avviene nell'asma medio-lieve in cui la flogosi, a prevalenza eosinofila, risponde alla terapia steroidea. Infatti nell'asma grave e nella bronchiolite, in cui l'infiammazione bronchiale è a patogenesi neutrofila, gli steroidi inalanti sono poco efficaci. In aggiunta esistono segnalazioni che gli steroidi per inalazione potrebbero inibire l'apoptosi dei neutrofili umani e quindi avere addirittura un effetto negativo sul controllo dell'infiammazione polmonare in FC (12).

È importante sottolineare come l'utilizzo degli steroidi inalanti in FC avviene quasi sempre in associazione o meglio in combinazione con farmaci β 2-agonisti short-acting e long-acting, su la cui indicazione esiste sostanziale consenso.

In aggiunta ad una non provata efficacia degli steroidi inalanti in FC esiste il rischio di effetti collaterali. Emergono infatti segnalazioni di rallentamento della crescita staturale in pazienti prepuberi in trattamento con fluticasone (500 microgrammi 2 volte al giorno) per 12 mesi, inoltre tale

rallentamento non sembra essere recuperabile anche a distanza di 2 anni dalla sospensione della terapia steroidea inalatoria (9). Generalmente la terapia steroidea inalante è considerata una terapia ben tollerata nei pazienti asmatici e le rare segnalazioni di rallentamento della crescita descrivono ritardi di crescita transitori. Probabilmente il rischio di rallentamento della crescita in FC è proporzionale alla dose e alla durata della terapia steroidea inalatoria.

Ritengo utile segnalare inoltre il rischio di insorgenza di sindrome di Cushing in pazienti che assumono steroidi inalatori in associazione a farmaci che inibiscono il citocromo P450 quali ad esempio l'itraconazolo ed i macrolidi, spesso utilizzati in FC (10).

È stato valutato anche il pericolo che la terapia con steroidi inalanti possa aumentare il rischio di infezione da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con FC, ma tale dato non sembra poter essere confermato (11).

In conclusione ritengo che la terapia steroidea inalatoria in Fibrosi Cistica vada prescritta solo in casi selezionati, ad esempio pazienti con asma e/o atopia associate, e che comunque vadano successivamente monitorati con attenzione la persistenza delle indicazioni al suo utilizzo, la sua efficacia e soprattutto l'eventuale danno sulla crescita staturale in età prepubere.

Conclusioni

Credo che possa essere utile verificare il nostro modo di prescrivere la "vecchia" terapia steroidea nei pazienti FC. Sottolineo inoltre come sia molto importante una prescrizione motivata della terapia inalatoria fin dai primi anni di vita. Infatti nei pazienti adulti abituati da anni a sedute quotidiane di terapie aerosoliche o inalanti si crea una sorta di dipendenza psicologica da tali terapie difficile da modificare, con la conseguenza di regimi terapeutici più pesanti del necessario a scapito della qualità della vita e forse anche dell'aderenza a terapie fondamentali.

Un'ultima segnalazione su una modalità sperimentale di somministrazione degli steroidi in FC. Si tratta della somministrazione di desametasone 21-P (DEX-21P) per via intra-eritrocitaria. In pratica esiste la possibilità di caricare i globuli rossi dei pazienti, precedentemente prelevati, con il farmaco e quindi, successivamente alla reinfusione, il DEX-21P viene rilasciato progressivamente nel circolo ematico alla morte dei globuli rossi. In questo modo si può garantire una concentrazione ematica di steroide bassa ma costante. L'utilizzo di tale terapia in FC sembra poter stabilizzare la funzionalità respiratoria senza gli effetti collaterali della terapia steroidea ma a scapito di accessi ospedalieri mensili della durata di diverse ore (12)(13). Da circa un anno anche al Gaslini alcuni pazienti vengono trattati con tale terapia sperimentale utilizzata con apparente beneficio anche in altri campi quali le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Ovviamente solo uno studio controllato, randomizzato e sufficientemente numeroso potrebbe chiarire l'efficacia di tale terapia.

Alessandra De Alessandri

Centro Regionale Ligure di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Genova
(alessandradealessandri@ospedale-gaslini.ge.it)

Riferimenti bibliografici

1. Lands LC et al. Oral non steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database of Syst Rev 2007 Oct 17; (4): CD001505
2. Southern KW et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of Syst Rev 2004; (2): CD002203
3. Ian M et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1356-1362
4. Cheng K et A. Oral steroids for cystic fibrosis. Cochrane Database of Syst Rev 2007, Issue 3
5. Dovey M et al. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation. Chest 2007; 132:1212-1218
6. Kapur N et al. Inhaled steroids for bronchiectasis, Cochrane Database of Syst Rev 2009 Jan 21; (1): CD000996
7. Balfour-Lynn IM et al. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis, Cochrane Database Syst Rev 2009 Jan 21; (1):CD001915
8. Stevens DA et al. Allergic broncopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003; 37 Suppl 3:S225-64
9. K De Boeck et al. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? Eur J Pediatr 2007; 166:23-28
10. De Wachrome E et al. Inhaled budesonide induced Cushing's syndrome in cystic fibrosis patients, due to drug inhibition of cytochrome P450. J Cyst Fibros 2003; 2: 72-5
11. Minicucci L et al. Impact of inhaled corticosteroids on the risk of early Pseudomonas aeruginosa acquisition in cystic fibrosis. Acta Paediatr 2003; 92:684-687
12. Xianzhi Z et al. Beclomethasone, budesonide and fluticasone propionate inhibit human neutrophil apoptosis. Eur J Pharmacol 2001; 431:365-371
13. Rossi L et al. Low doses of dexamethasone constantly delivered by autologous erythrocytes slow the progression of lung disease in cystic fibrosis patients, Blood Cells Mol Dis 2004; 33:57-63
14. Lucidi Vet al. A pilot trial on safety and efficacy of erythrocyte-mediated steroid treatment in CF patients. BMC Pediatr 2006 May 24; 6:17



L'espettorazione indotta dalla soluzione salina ipertonica (6%) erogata da un aerosolizzatore a compressore

Definizione:

Nella pratica clinica del Centro Fibrosi Cistica della Regione Lazio, viene usata l'inalazione di soluzione salina al 6% per l'induzione e la raccolta dell'espessorato o aspirato ipofaringeo.

Basi e finalizzazione della procedura:

L'apparato respiratorio dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) rappresenta, fin dai primi mesi di vita, un ambiente favorevole alla colonizzazione da parte di microrganismi patogeni opportunisti. Da principio i batteri più frequentemente isolati sono *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, ma possono essere presenti anche *Streptococcus pneumoniae* ed *Enterobacteriaceae*. In seguito predomina la colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* e, con il progredire della malattia, si riscontra la comparsa di altri gram-negativi non fermentanti come *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, di batteri appartenenti al gruppo *Burkholderia cepacia complex*, di micobatteri atipici e miceti come *Aspergillus fumigatus* e *Candida Albicans*.

L'espulsione con la tosse di escreato, proveniente dalle basse vie respiratorie, consente di procedere all'esame colturale per la diagnosi precoce di una colonizzazione o un'infezione polmonare batterica, principale responsabile della morbilità e della mortalità dei pazienti affetti da questa patologia. La sorveglianza microbiologica degli organismi responsabili delle infezioni broncopneumoniche diviene quindi essenziale nel management della FC.

Negli *Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus* si raccomanda di visitare i pazienti in regime ambulatoriale ogni 1-3 mesi ed ogni visita dovrebbe includere una coltura del campione di escreato o tampone faringeo. Anche il controllo clinico annuale dovrebbe includere la coltura di campioni di escreato/aspirato faringeo e durante un ricovero per riacutizzazione respiratoria dovrebbe essere effettuata una coltura dell'escreato almeno una volta a settimana. In ogni caso il materiale biologico dovrebbe essere processato presso laboratori specializzati nella microbiologia della Fibrosi Cistica¹.

Tuttavia l'identificazione dei microrganismi responsabili delle infezioni respiratorie non è sempre facile per la difficoltà di ottenere materiale biologico rappresentativo. La raccolta del campione è pertanto una tappa preanalitica essenziale dell'esame microbiologico e condiziona fortemente il risultato ottenuto, necessario alla prescrizione di un'appropriata terapia antibiotica². L'analisi colturale dell'espessorato spontaneo è possibile solo nei pazienti FC che hanno una tosse produttiva, caratteristica della malattia, capaci di espessorare spontaneamente direttamente in un contenitore sterile.

Nei lattanti e bambini piccoli non collaboranti, il lavaggio bronco-alveolare (BAL) sembra essere il metodo più sensibile ed accurato per ottenere colture di campioni respiratori ma questa è una pratica invasiva che richiede il ricorso all'anestesia generale e pertanto non può essere utilizzata di routine nei pazienti affetti da FC dove sono raccomandate procedure seriali microbiologiche³. Nella pratica diagnostica per garantire l'attendibilità del campione di escreato nei pazienti che non espessorano spontaneamente si può ricorrere all'esame dell'espessorato indotto⁴. La tecnica consiste nell'induzione dell'espessorato in seguito ad inalazione di una soluzione salina ipertonica a differenti concentrazioni e può essere considerata una valida alternativa come mezzo diagnostico sicuro, semplice, non invasivo, riproducibile e ben tollerato per ottenere secrezioni dalle basse vie aeree nei pazienti FC non collaboranti, allo scopo di ottimizzare la qualità del campione di escreato in particolari condizioni cliniche, limitando così per ragioni etiche e di sicurezza l'uso della broncoscopia^{5,6,7,8}. Il meccanismo d'azione dell'inalazione di soluzione salina ipertonica sull'induzione dell'espessorato non è completamente noto. Possibili cause possono essere l'aumento della *clearance* mucociliare, il richiamo osmotico di acqua dall'epitelio respiratorio verso il muco, la stimolazione della produzione di muco delle ghiandole sottomucose bronchiali.

E' stata riscontrata un'alta percentuale di successo nell'ottenere, in seguito all'inalazione di soluzione ipertonica, un campione adeguato di espessorato indotto. Nel caso in cui il paziente, in seguito all'induzione, non sia in grado di espellere le secrezioni risalite a livello del tratto sopralaringeo è in ogni modo possibile raccogliere attraverso l'aspirato ipofaringeo (mentre non è certa l'accuratezza predittiva delle colture di tampone faringeo per l'identificazione dei patogeni responsabili delle infezioni delle vie aeree inferiori)⁹.

Sebbene l'induzione dell'espessorato sia stata utilizzata in modo estensivo fin dagli anni 90 in differenti condizioni patologiche (asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, tubercolosi polmonare, carcinoma polmonare), pochi studi metodologici hanno esaminato l'influenza di vari fattori tecnici sulla riproducibilità della procedura per la corretta esecuzione delle indagini microbiologiche relative a pazienti affetti da FC^{10,11}.

Indicazioni:

1. Pazienti in tutti i gruppi di età con segni e sintomi che suggeriscono fortemente un'infezione delle basse vie respiratorie senza che alcun batterio sia cresciuto nei campioni standard dell'espessorato/aspirato ipofaringeo.
2. Primo isolamento e/o fase di colonizzazione intermittente da *Pseudomonas aeruginosa* nei lattanti e bambini che non

siano in grado di espettorare spontaneamente.

Controindicazioni:

Emottisi anche minori nelle precedenti 48 ore.

Materiali e strumenti:

- Guanti in lattice monouso;
- Contenitore sterile da 150 ml trasparente in polipropilene con tappo a vite idoneo al trasporto;
- Provetta cilindrica sterile da 10 ml trasparente in polipropilene con tappo a vite idonea al trasporto;
- Etichetta identificativa della persona e del campione;
- Sonda per alimentazione sterile Ø = 2,5mm (8FR); L=38cm (15");
- Siringa 20ml sterile apirogena monouso in polipropilene;
- Salbutamolo in sospensione pressurizzata per inalazione (100µg /spruzzo), soluzione salina ipertonica al 6%; soluzione fisiologica 0,9%;
- Apparecchio compressore Pari (TurboBoy® N, Boy® SX); nebulizzatore Pari (LC® Star, Baby®, LC® Sprint Star, LC Sprint Baby); distanziatore comprensivo di bocaglio o mascherina (Vortex, L'Espace, Aerochamber, Watchhaler);
- Pulsossimetro (Nellcor Oximax® N-595) con sensori adesivi mono paziente di varie misure (Nellcor Oximax®);
- Fonendoscopio;
- Spirometro.



Pulsossimetro con sensore

Compressore Pari SX con ampolla nebulizzatrice

Distanziatori per MDI

Costi del materiale per procedura:

Il sistema di remunerazione delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogate per il test dell'espettorato indotto avviene sulla base del Nomenclatore tariffario del SSR Lazio attualmente in vigore secondo la DGR 1059 del 25 marzo 1998 e successive integrazioni e modificazioni (vedi tabella I).

Il sistema di rimborso delle medesime prestazioni erogate in regime di ricovero diurno ed ordinario dipende dall'attribuzione della tariffa DRG/ROD al paziente e avverrà sulla base delle informazioni contenute nella sua scheda ospedaliera secondo la tariffa forfetaria per DRG/ROD di appartenenza.

Tab. 1 Nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali in vigore nella Regione Lazio

Codice	Descrizione	Tariffa
91.49.3	PRELIEVO MICROBIOLOGICO	€ 2,58
93.94	MEDICAMENTO RESPIRATORIO SOMMINISTRATO PER MEZZO DI NEBULIZZATORE Aerosolterapia Per seduta	€ 1,55
89.65.5	MONITORAGGIO INCRUENTO DELLA SATURAZIONE ARTERIOSA	€ 9,30
93.18.1	ESERCIZI RESPIRATORI Per seduta individuale	€ 11,36
	Totale	€ 24,79

Abilità del personale dedicato:

La procedura viene condotta da un Fisioterapista esperto,



contenitore sterile da 150 ml in poli- propilene con tappo a vite

Provette cilindriche da 10 ml con tappo a vite

Guanti in lattice mono- uso – Siringa 20 ml - Soluzione fisiologica

Sonda per alimentazione sterile

istruito nelle manovre di rianimazione cardiopolmonare (certificazione *PBLS-D*), sotto la supervisione di un Medico specialista in servizio presso il Centro.

Durata complessiva della procedura:

Quaranta minuti.

Modalità:

La procedura viene eseguita in un ambiente tranquillo ed areato, separatamente da altre attività di routine. Il Medico ed il Fisioterapista provvedono a fornire preventivamente al paziente e/o ad entrambi i genitori, le opportune e complete informazioni in ordine al tipo di accertamento diagnostico, alle alternative terapeutiche, alle finalità, alla possibilità di successo, ai rischi ed agli effetti collaterali e a riceverne il consenso in forma verbale.

E' necessario premedicare tutti i pazienti con un farmaco broncodilatatore per impedire lo sviluppo di una probabile broncostruzione in seguito all'esposizione delle vie aeree alla soluzione salina ipertonica.

- Fornire informazioni dettagliate al paziente e ai genitori prima della procedura
- Effettuare la raccolta a digiuno affinché non vi sia contaminazione del campione con residui alimentari e per evitare rigurgiti e/o vomito alimentare
- Invitare il paziente a pulire la bocca deglutendo dell'acqua
- Misurare la saturazione di ossigeno (SpO_2) con pulsossimetro prima, durante e dopo la procedura
- Monitorare i rumori respiratori (*wheezing*) tramite auscultazione prima durante e dopo la procedura
- Somministrare Salbutamolo in sospensione pressurizzata per inalazione $200 \mu g = 2$ spruzzi mediante distanziatore con boccaglio o maschera facciale pediatrica (utilizzare ausili in dotazione al paziente)
- Attendere dieci minuti
- Iniziare l'induzione con 4 ml di soluzione salina ipertonica al 6% somministrata per via aerosolica con compressore e nebulizzatore attraverso boccaglio o mascherina nei bambini non collaboranti e di età < 4 anni (utilizzare ausili in dotazione al paziente)
- Continuare l'inalazione per un periodo di 15 minuti
- Interrompere la procedura in caso di desaturazione di ossigeno ($SpO_2 \leq 92\%$), tosse persistente, presenza di *wheezing*, segni di *distress* respiratorio, emottisi, dolore toracico, *discomfort*.
- Eseguire a fine inalazione una breve seduta di disostruzione bronchiale secondo la tecnica adottata abitualmente dal paziente (Sistema a pressione espiratoria positiva, Drenaggio autogeno, Tecnica di espirazione forzata, Espirazione totale lenta a glottide aperta in decubito laterale, Espirazione lenta prolungata) seguita quando possibile da tosse su richiesta
- Procedere, utilizzando guanti monouso, alla raccolta del campione entro il contenitore sterile come nella procedura standard per l'analisi dell'espettorato spontaneo o in alternativa:
- Raccogliere le secrezioni attraverso l'aspirazione ipofaringea utilizzando il sondino sterile collegato alla siringa da 20 ml, contenente 5 ml di soluzione fisiologica (inserire il sondino attraverso la bocca del paziente fino all'ipofaringe, aspirare con la siringa ed introdurre il materiale prelevato nella provetta cilindrica)

- Escludere i materiali biologici francamente salivari.

Un'accurata e precoce identificazione dei batteri patogeni in FC è importante sia per il controllo dell'infezione cronica batterica sia per l'impiego di una terapia antibiotica precoce al fine di eradicare la prima e/o l'intermittente colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*.

Informazioni microbiologiche addizionali di valore clinico possono essere fornite dalle colture dei campioni di espettorato/aspirato ipofaringeo indotto in seguito a inalazione di soluzione salina ipertonica e questo può portare cambiamenti nella gestione dei pazienti affetti da FC^{13,14}.

Il successo dell'induzione dell'espettorato con un aerosol di soluzione salina può tuttavia essere influenzato da vari fattori tecnici quali: l'output del nebulizzatore, la concentrazione salina, la dimensione delle particelle, la durata dell'inalazione, il *pattern* respiratorio e il trattamento preparatorio con farmaci broncodilatatori¹⁵.

In assenza di raccomandazioni a riguardo, la conoscenza dei comportamenti adottati nei diversi Centri di Riferimento e di Supporto FC italiani circa la metodologia dell'espettorato indotto sarebbe utile al fine di uniformare e standardizzare questa importante procedura diagnostica.

Monitoraggio:

Durante l'esame dell'espettorato indotto viene eseguito il monitoraggio della saturazione di ossigeno, l'auscultazione polmonare e la valutazione della tosse (la procedura viene considerata sicura con una $SpO_2 \geq 96\%$, in assenza di segni di ostruzione broncopolmonare e di tosse persistente).

I pazienti di età maggiore di sei anni ricevono almeno una valutazione della funzionalità respiratoria (FEV_1) prima e dopo l'accertamento diagnostico.

L'esito finale dell'induzione dell'espettorato viene misurato dal Fisioterapista con l'osservazione delle caratteristiche macroscopiche (odore, colore, consistenza) del materiale biologico prelevato.

Trattamento del campione biologico:

- Chiudere il contenitore, etichettarlo con data, nome, cognome del paziente e depositarlo nel dispositivo dedicato al trasporto.
- Compilare e controfirmare la richiesta per il laboratorio di esame colturale e batteriologico, indicando l'eventuale terapia antibiotica in atto.
- Procedere al trasporto del materiale in laboratorio e, qualora non sia possibile processarlo entro 2 ore dalla raccolta, conservarlo a 4° C.
- Pulire e disinfettare il materiale utilizzato secondo le raccomandazioni per la prevenzione ed il controllo delle infezioni da patogeni respiratori in Fibrosi Cistica¹².

Consenso informato:

Solo orale dopo spiegazione della procedura.

Materiale informativo:

No.

Francesca Alatri

Centro Fibrosi Cistica Regione Lazio, Roma
(fralatri@libero.it)

Riferimenti bibliografici:

- 1) Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4:7-26
- 2) Radhakrishnan DK, Corey M, Dell SD. Realities of expectorated sputum collection in the pediatric cystic fibrosis clinic. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161:603-606
- 3) Aaron SD, Kottachchi D, Ferris WJ, Vandemheen KL, St. Denis ML, Plouffe A, Doucette SP, Saginur R, Chan FT, Ramotar K. Sputum versus bronchoscopy for diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 24:631-637
- 4) Djukanovic R. Induced sputum. **Pulmonary and Critical Care Update (PCCU)**; Lesson 4, Vol.16 http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol16/lessons3_4/lesson04.php
- 5) Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J* 2002; 20:1s-2s
- 6) Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, Sterk PJ. Sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20:3s-8s
- 7) Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20:9s-18s
- 8) Gibson PG, Grootendorst DC, Henry R, Pin I, Rytila PL, Wark P, Wilson N, Djukanovic R. Sputum induction in children. *Eur Respir J* 2002; 20:44s-46s
- 9) Ho SA, Ball R, Morrison LJ, Brownlee KG, Conway SP. Clinical value of obtaining sputum and cough swab samples following inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:82-87
- 10) Brightling CE. Applicazioni cliniche dell'espettorato indotto. *Chest Edizione Italiana* 2006; 2:80-84
- 11) Gruppo Professionale Microbiologi Società Italiana Fibrosi Cistica. Linee guida per la corretta esecuzione delle indagini microbiologiche relative a pazienti con fibrosi cistica (aggiornamento 22/03/06). <http://www.sifc.it/>
- 12) Gruppo di lavoro della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica. Raccomandazioni per la prevenzione ed il controllo delle infezioni da patogeni respiratori in Fibrosi Cistica. <http://www.sifc.it>
- 13) De Boeck K, Alifrier M, Vandeputte S. Sputum induction in young cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2000; 16:91-94
- 14) 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
- 15) Popov TA, Pizzichini MMM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, Hargreave FE. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J* 1995; 8:559-565



L'espettorazione indotta dalla soluzione salina ipertonica (3%) erogata da un nebulizzatore ultrasonico

NB: Questa procedura è tratta da quella prodotta dal Therapeutics Development Network della Cystic Fibrosis Foundation, non pubblicata ma a disposizione anche del Clinical Trial Network della European Cystic Fibrosis Society. Sono riportate le linee generali della procedura, mentre non sono riportati i dettagli degli strumenti ed accessori utilizzati, gli strumenti informativi e di monitoraggio, che dipenderanno dalle risorse e facilities presenti in ogni Centro, che decidesse di applicare questa procedura. E' importante ribadire che la procedura è adottata per i progetti di ricerca e non è applicata nella pratica clinica.

Definizione:

Procedura che standardizza l'induzione di espettorazione in soggetti con fibrosi cistica (FC), che non espettorano spontaneamente ed attivamente, utilizzando l'inalazione di soluzione salina al 3%, erogata da un nebulizzatore ultrasonico.

Basi e finalizzazione della procedura:

L'esperienza con un test di provocazione bronchiale indotto con l'inalazione di soluzione salina ipertonica (3-7%) nell'asma ha portato all'osservazione che il soggetto sottoposto a questo stimolo tossiva ed espettorava muco: questi effetti avvenivano contemporaneamente ad una broncoostruzione, prodotta dal rilascio di mediatori (istamina, prostaglandina D2, leucotrieni) e da una stimolazione delle fibre nervose neurosensoriali (1).

Da queste osservazioni è nata l'idea di indurre l'espettorazione nei soggetti che non espettorano attivamente: in questo caso l'inalazione di un broncodilatatore, che precede l'inalazione di soluzione ipersalina, ha lo scopo di evitare l'ostruzione bronchiale ed i fenomeni associati. Diversi studi e messe a punto negli adulti ed in età pediatrica hanno verificato che il metodo è efficace e relativamente sicuro ed hanno standardizzato il metodo e le procedure di sicurezza (2, 3). Alcuni studi hanno dimostrato che il metodo dava risultati simili a quelli ottenuti con lo sputo ed il liquido di broncolavaggio, raccolto con broncoscopia, per l'isolamento di batteri e la determinazione di marcatori di infiammazione in pazienti con FC (4-6). Le esperienze descritte con l'induzione di sputo hanno concluso che il metodo è semplice e può essere utilizzato come metodo di ricerca per studiare l'infezione e l'infiammazione nelle malattie respiratorie ma occorrono altri dati per un suo impiego nella routine clinica (7).

Indicazioni:

[...] La procedura si applica per gli studi del CFFT TND e perciò ai pazienti reclutati e secondo il protocollo di studio adottato.

Controindicazioni:

Non sono descritte controindicazioni alla procedura, ma è intuitivo che essa non va eseguita in presenza di segni diretti o indiretti di asma, come distress respiratorio, dispnea, respiro sibilante, wheezing all'ascoltazione del torace.

Materiale e strumenti:

- Ossimetro pulsatile con sensori di diverso tipo a seconda dell'età;
- Spirometro da monitoraggio con bocchagli e filtri monouso;
- Cronometro;
- Nebulizzatore ultrasonico ed accessori;
- Calcolatrice;
- Inalatore pressurizzato e dosato di salbutamolo (100 microgrammi per erogazione) e camera di riserva;
- Soluzione salina al 3%;
- Stringinaso
- Contenitore contrassegnato per saliva;
- Contenitore per sputo contrassegnato con i riferimenti (nome, studio, data);
- Fazzoletti di carta;
- Materiale per la disinfezione di spirometro e nebulizzatore ultrasonico;
- Foglio di lavoro.

[I dettagli sugli strumenti ed accessori dipendono da quanto a disposizione nei diversi Centri, che adatteranno la procedura indicata.]

Costi del materiale per procedura:

[Il costo non è calcolabile non avendo a disposizione i dettagli del materiale a disposizione, variabile da Centro a Centro]

Abilità del personale dedicato:

[...] Non è indicato quale operatore deve eseguire la procedura. Si precisa che un medico non deve essere presente durante la procedura ma raggiungibile nel caso si registrino effetti collaterali della procedura.

Durata complessiva della procedura:

[...] Per il paziente la procedura dura circa 25-35 minuti. L'inalazione della soluzione salina non deve superare i 15 minuti.

Modalità:

[...] La procedura è suddivisa in diverse fasi. Sono indicati i dettagli per ciascuna fase.

I. Fase di set-up della strumentazione

- Assicurarsi che siano a disposizione un contenitore per la saliva ed un contenitore per lo sputo, contrassegnati con un'etichetta, che riporti anche il nome del paziente, la data e lo studio;

- Preparare il nebulizzatore ultrasonico con tutti gli accessori (boccaglio, tubi, camera di nebulizzazione, etc.), pronti per l'uso; inserire la quantità richiesta di salina al 3% nella camera di nebulizzazione; verificare che il nebulizzatore ultrasonico funzioni, regolando l'erogazione (ml/min) al massimo;
- Preparare il cronometro per il suo funzionamento, verificandolo ed azzerandolo;
- Preparare lo spirometro, dopo una appropriata calibrazione; inserire il filtro ed il boccaglio.

2. Fase di induzione dell'espettorazione

- Misurare la saturazione in ossigeno dell'emoglobina con l'ossimetro pulsatile (SpO_2), la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria e registrare questi valori basali sul foglio di lavoro;

- Somministrare 3 puffs di salbutamolo utilizzando una camera di riserva, distanziandoli di circa 1 minuto;

- 10 minuti dopo l'inalazione di salbutamolo eseguire 3 spirometrie, per registrare il FEV_1 , secondo i criteri ATS-ERS (variabilità del FEV_1 : 3 valori entro il 10%); il valore medio, in litri, dei tre valori accettabili di FEV_1 rappresenta la misura basale, da registrare nel foglio di lavoro; calcolare l'80% ed il 90% di questo valore (soglie di broncoostruzione) e registrarli, in litri, nel foglio di lavoro; nel caso di bambini di età compresa tra 4 e 7 anni, ottenere una durata dell'espirazione forzata di almeno 1.5 secondi;

- Illustrare al paziente la procedura, cosa è atteso ed i possibili effetti collaterali della procedura;

- Registrare l'orario di inizio dell'inalazione di salina al 3%;

- a) Posizionare lo stringinaso. Avviare l'inalazione, accendendo il nebulizzatore ultrasonico e facendolo lavorare al massimo della sua capacità di erogazione (ml/min). Istruire il paziente ad inalare con respiro corrente per 3 minuti;

- b) Dopo 3 minuti di inalazione istruire il paziente a sputare la saliva nel relativo contenitore, successivamente ad inalare con 3 massime inspirazioni, facendo una pausa di fine inspirio dopo il terzo respiro;

- c) Spegnerne il nebulizzatore ed istruire il paziente ad espettorare nel relativo contenitore; nel caso il paziente non riesca ad espettorare nei primi due cicli di 3 minuti di inalazione, istruire il paziente a fare 3 espirazioni forzate ("huffing"), ciascuna seguita da 1-2 colpi di tosse vigorosa, ed a espettorare;

- d) Eseguire la spirometria. Se il valore del FEV_1 è maggiore o uguale all'80% del valore basale registrare il valore ottenuto sul foglio di lavoro e procedere con l'inalazione; nel caso il valore del FEV_1 sia inferiore all'80% del valore basale, verificare la misura con una nuova spirometria: se il valore del FEV_1 si conferma inferiore all'80% interrompere la inalazione e passare alla fase 3;

- Procedere con altri 3 cicli, ciascuno di 3 minuti di inalazione, secondo le fasi già descritte a-d. Dopo il quarto ciclo la procedura di inalazione è terminata. Nel caso non si sia ottenuta espettorazione e la procedura è

stata ben tollerata, si può procedere con un quinto ciclo di inalazione;

Ogni volta che il paziente sente il bisogno di espettorare durante la procedura, lo può fare, staccandosi dal boccaglio: istruire il paziente ad eliminare la saliva nel rispettivo contenitore e ad espettorare nel relativo contenitore (se non è possibile separare saliva ed espettorato, procedere raccogliendo l'espettorato nel relativo contenitore). Terminata l'espettorazione, riprendere l'inalazione, come previsto. Incoraggiare il paziente a soffiare il naso, quando è necessario durante la procedura, in modo da evitare che le secrezioni nasali scendano in ipofaringe, inquinando l'espettorato.

3. Fase di trattamento in presenza di bronco-ostruzione associata alla procedura

Questa fase si attua nel caso che il valore del FEV_1 sia inferiore all'80% del valore basale durante ciascuna fase dell'inalazione di salina al 3% o inferiore al 90% del valore basale al termine della procedura.

- Somministrare 3 puffs di salbutamolo, ciascuno distanziato di 1 minuto, utilizzando la camera di riserva;

- 10 minuti dopo l'inalazione del terzo puff di salbutamolo misurare il FEV_1 : se il valore del FEV_1 è maggiore o uguale al 90% del valore basale, interrompere la procedura e non continuare l'induzione con inalazione di salina al 3%; se il valore del FEV_1 è ancora inferiore al 90% del valore basale far eseguire dei colpi di tosse o espirazione forzata per rimuovere le secrezioni dalle vie aeree;

- Dopo l'esecuzione della tosse ripetere la misura del FEV_1 : se il valore del FEV_1 è maggiore o uguale al 90% del valore basale, interrompere la procedura e non continuare con l'induzione con inalazione di salina al 3%; se il valore del FEV_1 è ancora inferiore al 90% del valore basale somministrare altri 3 puffs di salbutamolo;

- 10 minuti dopo la somministrazione di salbutamolo, ripetere la misura di FEV_1 : se il valore di FEV_1 è superiore o uguale al 90% del valore basale, interrompere la procedura e non continuare con l'induzione con inalazione di salina al 3%; se il valore del FEV_1 è ancora inferiore al 90% occorre avvertire il medico, che prenderà i provvedimenti del caso e la procedura non va terminata con l'invio a domicilio fino a decisione del medico.

Il termine della procedura con l'invio a domicilio avviene se il valore del FEV_1 è superiore o uguale al 90% del valore basale. Registrare, prima dell'invio a domicilio, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria ed SpO_2 . Se vi è una riduzione di SpO_2 maggiore del 4% rispetto ai valori basali, se la frequenza respiratoria è maggiore di 5 respiri/minuto rispetto al valore basale e se la frequenza cardiaca è maggiore di 20 bpm rispetto ai valori basali consultare il medico prima dell'invio a domicilio. Se

invece la situazione del paziente è stabile, anche per i parametri sopra considerati, il paziente può essere inviato a domicilio.

[....]

Monitoraggio:

[....]

Il monitoraggio prevede la registrazione dei seguenti parametri, secondo le modalità sopradescritte: a) SpO₂, frequenza cardiaca e frequenza respiratoria; b) FEV₁.

La procedura ha dato risultati accettabili se:

- è stato raccolto un volume minimo di 0.5 mL;
- il campione di sputo è colorato (giallo-verde) o contiene stampi ("plugs"), misti a saliva

[....]

Trattamento del campione biologico:

[....]

Il contenitore con lo sputo va messo in ghiaccio e trasportato in Laboratorio.

Consenso informato:

[....]

Materiale informativo:

[....]

Tratta da una procedura del Therapeutics Development Network della Cystic Fibrosis Foundation; a cura di:

C. Braggion

Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Firenze
(c.braggion@meyer.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Joos G.F, O'Connor B., on behalf of the European Respiratory Society Task Force. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21:1050-1068
2. Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Report of ERS Working Group 2. Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20:Suppl 37:9s-18s
3. Grootendorst DC, Henry RL, Pin I, Rytala PH, Wark P, Wilson N, Djukanovic R. report of ERS Working Group 6. Sputum induction in children. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl 37: 44s-46s
4. Sagel SD, Kapsner R, Osberg I, Sontag MK, Accurso FJ. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1425-1431
5. Henig NR, Tonelli MR, Pier MV, Burns JL, Aitken ML. Sputum induction as a research tool for sampling the airways of subjects with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56:306-311
6. Ordonez CL, Henig NR, Mayer-Hemblett N, Accurso FJ, Burns JL, Chmiel JF, Daines CL, Gibson RL, McNamara S, Retsch-Bogart GZ, Zetlin PL, Aitken ML. Inflammatory and microbiologic markers in induced sputum after intravenous antibiotics in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1471-1475
7. Balbi B, Pignatti P, Corradi M, Baiardi P, Bianchi L, Brunetti G, Radaelli A, Morcato G, Mutti A, Spanevello A, Malerba M. Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in healthy adults. *Eur Respir J* 2007; 30:769-781

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

Caso 4



Paziente di 20 anni con insufficienza pancreatica e buono stato nutrizionale. L'andamento della spirometria è indicato in Figura 1. Il quadro anatomico polmonare è caratterizzato da bronchiectasie di grado lieve a livello dei lobi superiori e medio e chiazze di addensamento parenchimale nei settori mediali e anteriori basali del LSD e nella lingula (Tac Torace dell'agosto 2007). Le vie aeree sono colonizzate cronicamente da *Stafilococco aureo* e negli ultimi due anni in modo intermittente da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) non mucoide.

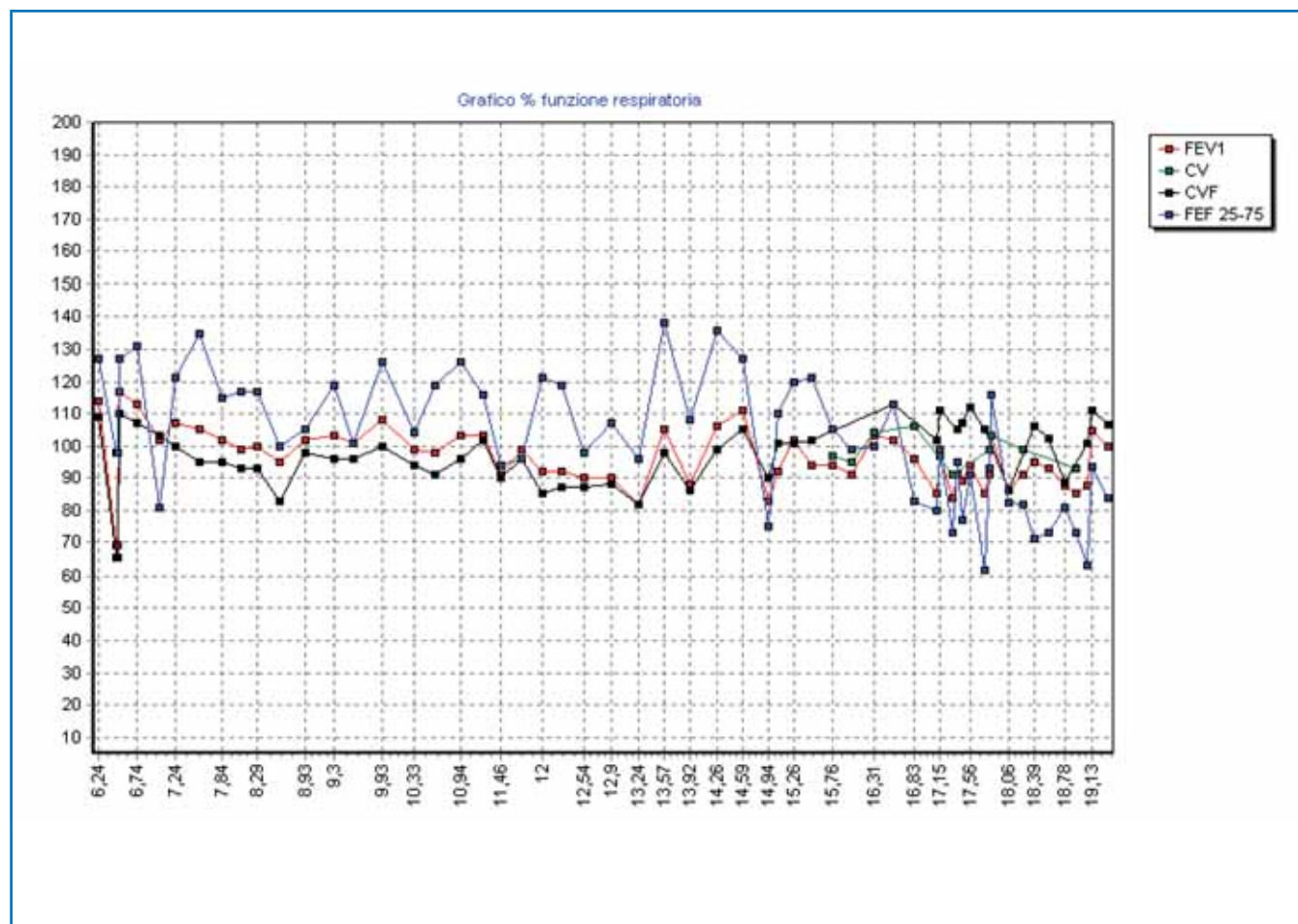
Buon andamento clinico con scarsi sintomi respiratori e 3 riacutizzazioni respiratorie/anno, che sono trattate con antibiotico orale con buona risposta clinica. Nell'estate 2007 ha eseguito un ciclo di terapia antibiotica endovenosa per lieve calo spirometrico ed allo scopo di eradicare *Pseudomonas aeruginosa* (falliti i tentativi

con la terapia orale e aerosolica). Dopo quel ricovero periodici ritrovamenti di PA: è in terapia inalatoria con tobramicina a mesi alterni. Da 3 anni non pratica attività sportiva e da sempre esegue FKT respiratoria (PEP mask) solo durante le esacerbazioni, nonostante una prescrizione quotidiana e ripetute sollecitazioni ad una maggiore aderenza alla fisioterapia. Da 1 anno è in terapia inalante con DNase vista la scarsa espettorazione ed i segni iniziali di ostruzione delle vie respiratorie. E' in terapia con azitromicina (3 vv/sett) dal 2006.

Ultimo Rx torace (settembre 2008): tenui chiazze di addensamento parenchimale riferibili a tappi di muco in regione perilare superiore dx. Nei limiti l'ombra cardiomediastinica.

A febbraio 2009 in pieno benessere esegue controllo della TAC del torace (vedi Figura 2 e 3), che mostra

Figura 1



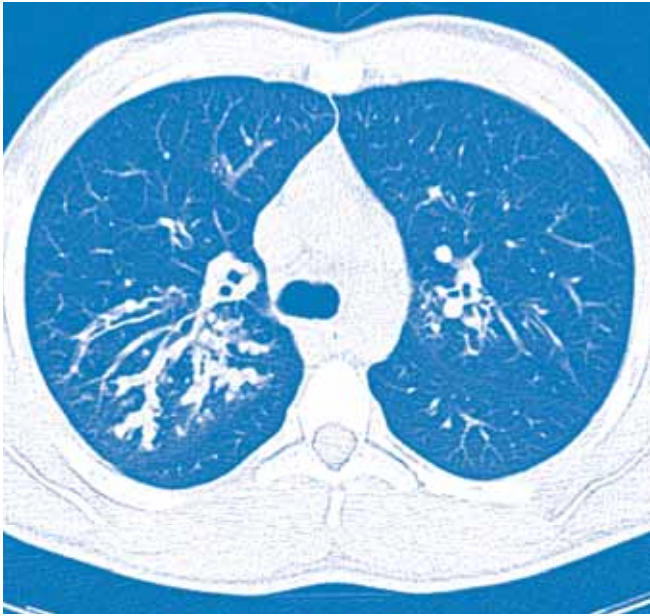


Figura 2

peggiore delle bronchiectasie (aspetto varicoso ed impatto mucoide nel loro lume a livello del lobo superiore dx – loro estensione ai segmenti antero-basali dei lobi inferiori) e spirometria (FEV1 99,6%, FVC 106,5%, MMEF 75/25: 83,8% predetto).

Quesito clinico: Cosa è più utile e corretto fare in presenza di un danno anatomico che si aggrava negli ultimi 2 anni, nonostante i provvedimenti terapeutici presi ed una tenuta della funzione polmonare?

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. Si ricovera il paziente per eseguire un ciclo di terapia antibiotica ev anti-Pseudomonas aeruginosa ed intensificare il programma di fisioterapia drenante che poi dovrà proseguire a domicilio, rivalutando la TAC dopo 4-6 mesi di rimotivato impegno del paziente nella fisioterapia drenante.
2. Si modifica la terapia “mucolitica”, inserendo l’inalazione di soluzione salina al 6% due volte al giorno. Se il paziente è residente vicino al Centro, si esegue una seduta di PEP-mask supervisionata dal fisioterapista alla settimana, per rimotivare il paziente alla fisioterapia ed accertare la presenza e l’entità delle secrezioni bronchiali in fase stabile ed in fase di esacerbazione. Si rivaluta la TAC dopo almeno 12 mesi.
3. Si Intensifica la terapia inalatoria, che è più accettata: si propone una terapia antibiotica alternando la tobramicina e la colimicina e si sostituisce il DNAse con la salina al 6%. Si rivaluta la TAC dopo 10-12 mesi circa.
4. Considerati la stabilità della funzionalità polmonare,

il buono stato nutrizionale e la frequenza delle esacerbazioni, non si modifica il trattamento di base. Si discute con il paziente del quadro anatomico, mostrandogli i problemi e prospettandogli la soluzione più appropriata, che è l’esecuzione quotidiana della fisioterapia drenante. Si rivaluta la TAC polmonare a distanza.

5. Si propone una tecnica di drenaggio delle secrezioni bronchiali, come la VEST, alla quale è più facile aderire, poiché relativamente passiva. La proposta si fa in ricovero, che consente di identificare e proporre le modalità della nuova terapia e verificarne la tollerabilità. Si rivaluta la TAC a distanza di 6 mesi.
6. Tenuto conto dell’età, dell’aderenza parziale alla terapia, si propone di inserirlo in una attività fisico-sportiva di tipo aerobico gradita e fattibile con almeno quattro sedute settimanali e verifica periodica in ambulatorio della prestazione fisica (es. test di Bruce). Il resto del programma terapeutico rimane invariato. Si rivaluta la TAC a distanza.

Approfondimenti:

- Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in CF. *Pediatr Pulmol* 2002; 34(3) Suppl:228-31.
- Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2006; 7(3): 202-08. *Epub* 2006 Aug 2.
- Cooper P, MacLean J. High-resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7(3): 197-201. *Epub* 2006 Aug 4.

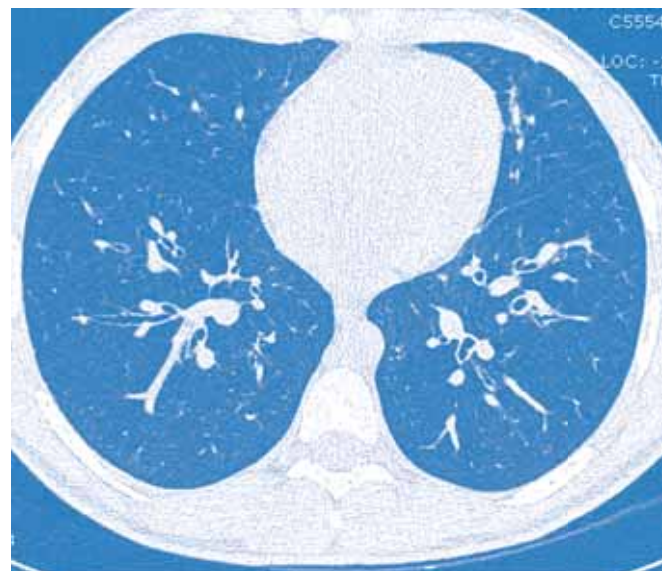


Figura 3

a cura di: P. Funghi



Il caso di A.A.: scelte sul fine vita

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto il medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il caso, due medici specialisti di fibrosi cistica (U. Pradal, Verona – T. Repetto, Firenze), un medico rianimatore (G. Burgio, Palermo), un fisioterapista (G. De Grandis, Milano), una infermiera (S. Ballarin, Verona), una psicologa (S. Di Marco, Palermo) e la bioeticista (P. Funghi), che ha coordinato, stimolato e “cucito” la discussione.

Il caso di A.A: scelte sul “fine vita”

In corsia si avverte che pazienti ed operatori sono tesi. Mi hanno chiamato perché A.A. ha una desaturazione protratta. Lo trovo sudato, seduto sulla sedia con i gomiti appoggiati al letto, che sostengono la testa; il distress respiratorio è lieve, ma la frequenza cardiaca è 152 bpm. “Cosa succede?” Mi guarda ma non risponde. Solo dopo che ho aumentato l'ossigeno a 10 L/min la saturazione in ossigeno dell'emoglobina, misurata con l'ossimetro pulsatile, sale gradualmente fino a 87-88%. La madre mi dice che non ha riposato, ha passato la notte sempre in quella posizione seduta; si è lamentato di mal di testa, che è parzialmente regredito con 1 cpr di Tachidol. A. non dice, né chiede nulla nemmeno quando gli dico che devo fare una gasanalisi arteriosa. Ogni tanto dà uno sguardo al monitor dell'ossimetro. Dopo qualche minuto l'infermiere mi porta il referto della gasanalisi: pH 7.23, PaO₂ 54 mmHg, PaCO₂ 98 mmHg. Controllo la maschera nasale per la ventilazione non invasiva, il circuito. La cute alla radice del naso, dove poggia la maschera, ha una discreta ulcera. “Ti fa male qui?” Mi accenna di sì col capo. Dico all'infermiere di asciugare il sudore, di cambiarlo e di dargli un'altra compressa di Tachidol. “Torno tra qualche minuto” e faccio un cenno alla madre di seguirmi fuori dalla stanza.

“Il ventilatore che stiamo usando non è più sufficiente. Non si riesce a mantenere una ossigenazione del sangue accettabile e l'anidride carbonica è molto aumentata. Non ci resta molto tempo davanti. Che facciamo?” “Quello che dice Lei dottore. Possono ancora arrivare i polmoni per lui? Che dice il centro Trapianti?” Comprendo che non è maturata una decisione sulla fase terminale della malattia ed anche in cartella non trovo tracce di una comunicazione ed informazione su questo aspetto. “Cosa Le ha detto A. in questi ultimi giorni, da quando è peggiorato? Ha paura di non farcela?” “Spera tanto nel trapianto. Lei sa che non mi dice mai nulla. Si tiene tutto dentro.” Decido di essere coerente a quello che si aspetta questa famiglia da me: combattere ad oltranza contro la morte nella speranza di un trapianto. “Occorre chiedere a lui se accetta di andare in Rianimazione. Lì viene ventilato con l'intubazione tracheale, viene sedato e perciò non può comunicare ma la sedazione profonda impedisce che soffra, che senta fatica a respirare. Abbiamo poche probabilità di farcela e di recuperare una situazione un po' migliore. In Rianimazione possiamo resistere qualche giorno di più nella speranza che arrivino gli organi per

il trapianto. Il Centro Trapianti è d'accordo. Devo verificare se in Rianimazione c'è posto. Torniamo da A.” Spiego anche a lui in pochi minuti. Accenna di sì con il capo alla eventualità di essere trasferito in Rianimazione. Non fa domande, non ha fiato per farne. Sono convinto che accetterebbe qualsiasi cosa pur di riuscire a dormire e rilassarsi. Cominciano le telefonate in Rianimazione.

A.A. ha 24 anni ed è in lista d'attesa per trapianto polmonare da 8 mesi. La scelta del trapianto è stata molto sofferta ma i quattro ricoveri ripetuti nell'ultimo anno, la necessità di sospendere gli studi universitari e la prescrizione dell'ossigenoterapia non solo di notte ma anche di giorno lo hanno convinto ad accettare l'opzione del trapianto polmonare. Oltre l'ossigenoterapia utilizza anche la ventilazione non invasiva notturna con maschera nasale da 7 mesi, poiché la PaCO₂ era intono a valori di 50-60 mmHg. Da quando è in lista d'attesa ha già fatto tre ricoveri di 35, 28 e 50 giorni; l'attuale ricovero dura da 6 settimane e la situazione è peggiorata gradualmente. Nell'ultima settimana ha mantenuto la maschera nasale giorno e notte, tranne le pause per mangiare: la PaCO₂ è aumentata gradualmente da 78 al valore attuale di 98 mmHg. L'antibiotico-terapia è stata mantenuta costantemente ed è stata modificata più volte. La terapia steroidea è a dose piena. Si alimenta poco e dorme poco di notte da diversi giorni. A parte la cefalea recente non lamenta dolore e con la ventilazione non invasiva si riesce a contenere la dispnea.

Sono poco convinto di ciò che faccio. Ma cosa altro posso fare? Non verrebbe accettato da A. e dalla madre un “fine vita” in reparto, sarebbe vissuto come una resa. C'è sempre forte la speranza del trapianto, che potrebbe arrivare domani. Questo lento ed inesorabile peggioramento dell'insufficienza respiratoria mi fa pensare che il ricovero in Rianimazione potrà allungare la vita solo di qualche giorno. Qualche giorno di più rispetto a rimanere in reparto. E' mancato, come spesso succede, il momento per prendere delle decisioni sulla fase terminale. Non può essere questo il momento. Cosa si può decidere in dieci minuti, quando manca il fiato per comunicare, la testa è confusa e ci si sente stremati? Un “fine vita” nell'ambiente della Rianimazione, senza contatti con le persone care, non è una buona soluzione. Ma per organizzare alternative occorre pensarci prima, presentare le probabilità di successo delle diverse ipotesi e condividere le scelte con il paziente e la sua famiglia.

Discussione multidisciplinare:

- *Ugo Pradal, Pediatra*
Responsabile dell'Unità di Broncologia
Centro Regionale Veneto di Riferimento per la Fibrosi
Cistica, Verona
(ugo.pradal@azosp.vr.it)

La storia di A.A. descrive il finale drammatico di un percorso di speranza: la speranza di una "vita nuova" che la scelta del trapianto polmonare rappresenta per molti pazienti con fibrosi cistica. Il percorso è difficile fin dall'inizio, quando si prende coscienza di una condizione clinica tale per cui l'approccio terapeutico sposato per una vita mostra tutti i suoi limiti. E' necessario accettare una sfida nuova, con convinzione e consapevolezza degli ostacoli che si dovranno affrontare. E' quindi un momento cruciale in cui comunicazione ed informazione cementano la condivisione del progetto e pongono le basi per affrontare gli ostacoli che verranno.

Il caso proposto tuttavia evidenzia come possa accadere che, in un momento critico come la scelta se accedere ad un reparto di Terapia Intensiva, familiari e medico si trovino disorientati, impreparati a gestire una situazione che poteva essere, possiamo dire, prevedibile. La progressione lenta del peggioramento clinico, infatti, avrebbe dovuto consentire una riflessione collegiale anticipata, permettendo un avvicinamento graduale ed informato al momento decisionale finale, ovvero l'eventuale accesso al reparto di Terapia Intensiva o alle modalità di assistenza del fine vita (*from cure to care*).

Nella storia di A.A. emerge come centrale la difficoltà del medico nel gestire con la famiglia il tema dell'accesso in Rianimazione in fase terminale. Infatti, mentre i familiari confermano la fiducia all'equipe ("*...quello che dice Lei dottore...*"), nello stesso tempo il medico si sente forzato a proporre una soluzione che non lo convince affatto ("*Sono poco convinto di ciò che faccio...*"). Il problema è quindi duplice: da un lato non si è proceduto a maturare per tempo una scelta consapevolmente condivisa e la situazione clinica non consente di farlo ora, dall'altro lato il medico nutre delle grosse perplessità sulla scelta professionale da fare. Su quest'ultimo punto, in sostanza, appare evidente che il medico di A.A. ritiene poco convincente un accesso alla Rianimazione sia sul piano dell'adeguatezza ambientale, sia sul piano delle indicazioni cliniche.

L'ambiente della Rianimazione viene usualmente descritto come freddo, asettico, incapace di fornire quel calore umano di cui un paziente e la sua famiglia hanno diritto negli ultimi istanti di vita. Si comprende che la Terapia Intensiva è vissuta come una realtà diversa, staccata dal mondo della fibrosi cistica: altri medici, altro personale, altre modalità di cura. Mancano i riferimenti di sempre. Si smembra la "squadra" che ha giocato insieme la partita dell'attesa di un organo. Ma è questa una realtà che dobbiamo accettare oppure è nostro dovere cambiare le cose? In altri Paesi la figura del rianimatore (e del reparto di Terapia Intensiva) entra in gioco molto prima, quando è il momento di iniziare la ventilazione non invasiva^(1,2). In questo modo il paziente e la famiglia possono prendere gradualmente contatto con una realtà diversa da quella di un reparto internistico. In questo modo, inoltre, si permette all'intensivista di conoscere il paziente, le sue problematiche cliniche ed il contesto familiare in cui deve operare. Ciò

permette di affrontare l'accesso alla Rianimazione come un passaggio graduale nell'ottica di un *continuum* assistenziale condiviso. Non dobbiamo dimenticare che alcuni pazienti accedono comunque alla Rianimazione perché ve ne sono le chiare indicazioni cliniche ed i risultati di outcome positivi: anche per loro l'impatto con questo tipo di realtà assistenziale è importante. Per questo è doveroso che i Centri di fibrosi cistica lavorino con i rianimatori in modo sistematico, non occasionale, allo scopo di poter trovare insieme una sintesi tra una modalità assistenziale pensata per il paziente critico e la realtà di una malattia cronica come la fibrosi cistica.

Una delle perplessità del medico di A.A. è che non vi siano le indicazioni per procedere ad intubazione e ventilazione meccanica. Sembra scontato che la degenza in Rianimazione permetta di "*allungare la vita solo di qualche giorno*". Ciò può essere vero in linea generale, in quanto la sopravvivenza di pazienti con insufficienza respiratoria non controllata dalla ventilazione non invasiva è fortemente ridotta⁽²⁾. Ma in questo caso non dobbiamo dimenticare che il paziente è incluso in una lista d'attesa per trapianto polmonare. La degenza in rianimazione avrebbe permesso di giungere al trapianto? Se l'assistenza ventilatoria invasiva in un paziente con insufficienza respiratoria complicata irreversibile ha una prognosi abitualmente infausta e solo pochi pazienti sopravvivono, è certamente inappropriato mantenere in vita un paziente in questo modo se non c'è la prospettiva di un trapianto, poiché così si prolunga la fase di fine vita senza che vi sia alcuna ragionevole speranza di sopravvivenza. Ma cosa succede ai pazienti in lista d'attesa per trapianto? In una realtà diversa dalla nostra come quella statunitense, una casistica di Chapel Hill (North Carolina, USA) ci dice che, su 30 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva, 10 sono riusciti a giungere al trapianto (2 dopo svezamento)⁽¹⁾. Nel contesto locale in cui opero, nell'arco di sei anni sono stati intubati e meccanicamente ventilati 21 pazienti con fibrosi cistica, 4 dei quali sono stati successivamente trapiantati (2 dopo svezamento dalla ventilazione). Ci sono, a mio avviso, due aspetti da considerare. Innanzi tutto questi dati confermano che la disponibilità di organi è centrale nel determinare il successo o l'insuccesso di un approccio terapeutico così aggressivo e una condivisione delle scelte terapeutiche con il Centro trapianti di riferimento è indispensabile. Sempre sul piano "tecnico" bisogna anche ricordare che oggi si stanno facendo strada nuove modalità di assistenza al paziente critico (come l'assistenza polmonare extracorporea mini-invasiva) che appaiono promettenti anche per i pazienti con fibrosi cistica. Possiamo dire quindi che le opzioni disponibili e le scelte conseguenti dipendono anche dalle *facilities* locali, dell'evoluzione delle modalità assistenziali, del livello di collaborazione tra specialisti, ecc. Tutto ciò in un divenire cui i Centri Fibrosi Cistica forniscono contributo determinante. Secondariamente, ma non per importanza, è da dire che sul piano del vissuto personale i freddi numeri hanno un significato molto relativo. Anche solo pochi pazienti che sopravvivono alla Rianimazione ottenendo la possibilità di essere trapiantati possono essere considerati motivazione forte a "correre il rischio". E chi viene motivato a curarsi con passione, costanza e convinzione fatica ad arrendersi sapendo che, comunque, una seppur piccola possibilità esiste. Parallelamente, la degenza in Terapia Intensiva in condizioni critiche si accompagna alla possibilità di sollievo dalla sofferenza/fatica per mezzo

di una adeguata sedazione. Paradossalmente quindi, in un caso come quello del paziente descritto e nell'ambito di una famiglia non preparata alla fase terminale, l'accesso alla Terapia Intensiva può acquisire una valenza positiva in quanto prolunga la speranza e nel contempo permette di controllare la sofferenza.

La storia di A.A. ci aiuta ancora una volta a capire come sia necessario affrontare le tematiche di fine vita con tempestività, possibilmente attraverso un approccio multidisciplinare. Aggiornamenti periodici sullo stato clinico del paziente sono determinanti nella maturazione e condivisione delle scelte. Infine dobbiamo ricordare che le opzioni di trattamento non sono una verità statica ma un divenire dinamico cui noi tutti dobbiamo dare contributo forte e continuo.

Riferimenti bibliografici:

1. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2):335-338
2. Texereau J, Jamal D, Choukroun G, Burgel PR, Diehl JL, Rabbat A, Loirat P, Parrot A, Duguet A, Coste J, Dusser D, Hubert D, Mira JP. Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. *Respir Res* 2006; 26:7-14.

- Teresa Repetto, *Pediatra*
 Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi
 Cistica, Firenze
 (t.repetto@meyer.it)

La difficoltà nel definire la fase terminale nella FC è un ben noto problema: la cronicità, il continuo declino della funzione polmonare che procede per crisi, alle quali possono seguire periodi di relativa stabilità, rende alquanto imprevedibile il momento dell'exitus fino a brevissima distanza dall'evento. Inoltre, e forse a causa di questo, in letteratura non si trovano lavori che indichino parametri di riferimento cui orientarsi, quali indicatori della prossimità della fine. Quella che viene messa in campo è generalmente l'esperienza personale del medico che ha seguito molti di questi pazienti, accompagnandoli alla morte. La mancata risposta alla terapia antibiotica seppure massiva, l'insufficienza respiratoria ingrossante nonostante la ventilazione non invasiva, in un paziente con una storia di ormai grave compromissione respiratoria, come è il caso presentato, fanno fortemente pensare che il ricorso alla intubazione e alla ventilazione invasiva non abbiano che scarsissime possibilità di parziale recupero. Parametri come quelli indicati nel caso in esame lasciano ben poco sperare, ma "fortemente pensare" e "ben poco sperare" non sono termini categorici a fronte di una carenza in letteratura di dati, che definiscano chiare controindicazioni alla ventilazione invasiva, e la presenza invece di dati che mostrano come il ricorso alla rianimazione sia sempre più frequente, con possibilità di recupero sempre maggiori, sebbene manchi un esame dettagliato della situazione pre-rianimazione dei casi evoluti favorevolmente (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:335 - *J of Cyst Fibros* 2004; 3:8 - *Respir Res* 2006; 7:14). Il ricorso alla rianimazione non costituisce più una controindicazione al trapianto ed alcuni

di questi pazienti sono stati successivamente sottoposti al trapianto con successo. Nelle varie esperienze personali si comincia a raccogliere qualche caso aneddotico di pazienti molto gravi che hanno superato il ricovero in rianimazione e sono stati poi trapiantati.

Nel caso presentato la possibilità della rianimazione c'è e non si può, sulla base di evidenze, dire che non abbia alcuna possibilità di successo, il paziente è in lista di trapianto, pertanto potenzialmente convocabile in ogni momento, il centro di trapianto dà l'assenso alla rianimazione. Questa realtà non può essere scavalcata dal sentimento di nessun medico, né dall'appello alla propria soggettiva esperienza. Pertanto credo che la proposta della rianimazione sia corretta e inevitabile in mancanza di una dichiarazione contraria (meglio se scritta in cartella) del paziente. Quella che è qui determinante è dunque la decisione del paziente/famiglia, che può consapevolmente fare la scelta di rinunciare a una seppur minima possibilità di vita in favore di una morte circondato dalle relazioni per lui più significative. Ed è su questo processo di decisione che converrebbe riflettere. Dal momento in cui è stato messo in lista di trapianto, sia il medico che il paziente hanno attivato un percorso di promessa salvifica: il trapianto come possibilità di vita, di uscita dalla malattia, con un grande investimento positivo, indispensabile per motivare le energie enormi messe in atto per raggiungere questo traguardo. Ciò riguarda il paziente, che deve sostenere cure sempre più gravose e pervasive della propria qualità di vita ma questo è anche nel medico, che si motiva per mettere in atto il massimo delle sue conoscenze terapeutiche e per chiedere grande compliance. Prepararsi e parlare di fase terminale in questo contesto è quasi un ossimoro. Ecco perché generalmente non si fa o si tenta di farlo quando il paziente "non fa domande, non ha fiato per farle". In un paziente che ha comunque generalmente interiorizzato l'attitudine a lottare (ce l'ha fatta tante altre volte...), combattere ad oltranza contro la morte nella speranza di un trapianto è l'atteggiamento più comune e quando la lotta diventa insopportabile per il paziente, per la famiglia, per il medico stesso, la richiesta pressante è quella della analgesia "...non fa domande, non ha il fiato per farle. Sono convinto che accetterebbe qualsiasi cosa pur di riuscire a dormire e rilassarsi....", "...va sedato e non può comunicare ma la sedazione profonda impedisce che soffra che senta fatica a respirare...". Si finisce per usare impropriamente la rianimazione come palliazione, passando senza soluzione di continuità dalla lotta a oltranza per la vita, alla analgesia totale.

In questo si avverte che sono forse mancati dei passaggi, uno è certo quello della discussione sulla eventualità della rianimazione, iniziata precocemente e mantenuta nel tempo, pur con la consapevolezza che le decisioni possono cambiare nel momento della estrema fatica respiratoria, e l'altro è quello dell'uso tempestivo delle cure palliative (nel caso citato non se ne fa menzione), che comunque possono trovare uno spazio in ogni momento della cura, superando lo schema mentale che vede contrapposta palliazione e cure eziologiche. Iniziare precocemente le cure palliative insieme alle cure eziologiche, non presentate come una rinuncia a quest'ultime, potrebbe forse aprire uno spazio in cui la scelta della rianimazione non sia solo la richiesta di non sofferenza.

- *Gaetano Burgio, Anestesista Assistant Professor
Università di Pittsburgh Direttore U.O. di Terapia
Intensiva
Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta
Specializzazione - Palermo
(gburgio@ismett.edu)*

La scelta più adeguata da compiere, in un caso come quello proposto, non può essere il frutto dell'esperienza di un singolo specialista. Il rischio di vestirsi dei panni del rianimatore/trapiantologo per suggerire la scelta migliore è quello di utilizzare come criterio le statistiche, i lavori scientifici, perdendo di vista la complessità del singolo paziente e la storia della malattia. È ben noto che il paziente con fibrosi cistica è seguito, dall'inizio della sua malattia, da medici esperti in fibrosi cistica; la famiglia è pienamente coinvolta nelle cure; e lo stesso malato impara a conoscere i limiti della propria malattia, le riacutizzazioni e le possibili soluzioni.

Pertanto il caso in oggetto è l'esempio classico che il punto da cui partire è rinforzare la alleanza terapeutica, non solo tra malato-famiglia e medico della fibrosi cistica ma anche con il rianimatore, il chirurgo dei trapianti, il team infermieristico e l'esperto di questioni etiche. Ognuno per il suo specifico e insieme per scegliere la strada migliore per il paziente.

La premessa mi permette di affermare una prima conclusione: nella fase terminale di alcune malattie, come nel caso descritto, la incertezza di poter guarire non ci abilita a "buttare la spugna", ma piuttosto a "far gioco di squadra"; solo questa condizione rende la sconfitta accettabile, perché non è il frutto dell'ipotesi errata di un singolo, ma l'estremo sforzo, condiviso, andato male che è una condizione ineluttabile della nostra professione.

Il rianimatore chiamato ad affrontare il caso in questione fa riferimento alla sua esperienza e alla letteratura che conosce. Una prima osservazione che si può fare sull'andamento del paziente AA è che il paziente con fibrosi cistica, oggi, muore sempre meno per malnutrizione o polmonite come avveniva anni fa, ma aumenta l'età media di questi pazienti e la causa di morte è il deteriorarsi cronico della funzione respiratoria fino all'insufficienza respiratoria terminale. Il trapianto di Polmone è l'unica scelta che interrompe il deteriorarsi della funzione respiratoria e diventa la possibilità di recuperare lo stato di salute.

Per affrontare il caso in questione ci sono quattro osservazioni da tenere presenti.

1. Eventi acuti ma risolvibili.

Nella storia clinica del paziente con fibrosi cistica sopraggiungono episodi di insufficienza respiratoria che aggravano un danno già esistente e che possono richiedere anche la intubazione oro-tracheale, per esempio un pneumotorace spontaneo o una emottisi massiva. Il trattamento di tale situazione permette di ritornare alla ventilazione spontanea, magari usufruendo di una assistenza meccanica non invasiva, come nel caso di AA.

2. Ipercapnea e sistemi di decapneizzazione.

In concomitanza dell'insufficienza respiratoria si assiste ad un aumento della PaCO₂ che è all'origine della cefalea e che concorre alla comparsa di coma ipercapnico. Sono sempre più diffusi dei decapneizzatori: circuiti veno-venosi che permettono di ridurre la CO₂ in eccesso, una forma di dialisi della CO₂. Tale tecnica è facilmente gestibile in Rianimazione con uno scarso impegno emodinamico per il paziente e riduce

la CO₂, in attesa di risolvere la causa che lo ha determinato come, per esempio, il riacutizzarsi di un fatto infettivo.

3. Intubazione pre-trapianto.

Un punto molto discusso e di non univoca condivisione è se la intubazione pre-trapianto di polmone è causa di peggiore outcome nel postoperatorio, sia in termini di sopravvivenza che di funzione del graft trapiantato. Pur non riuscendo a trovare nella letteratura recente una risposta certa, sia per la non perfetta comparabilità dei campioni che per la differenza di età nei diversi gruppi, una Consensus Conference sulla Fibrosi cistica del 1998 riporta che la prolungata intubazione pre-trapianto è una controindicazione relativa al trapianto (1). Il gruppo della Università del Wisconsin pubblica nel 2002 sul *The Journal of Heart and Lung Transplantation* (2) uno studio retrospettivo su 32 pazienti trapiantati di Polmone per fibrosi cistica dividendoli tra coloro che avevano ricevuto ventilazione meccanica pre-trapianto e chi no. I risultati mostrano una significatività statistica tra i due gruppi per un maggiore tempo di intubazione post-trapianto nel gruppo ventilato; nessuna differenza statistica per LOS in ospedale post-trapianto, BOS tra i due gruppi e nessuna differenza per l'outcome primario che era rappresentato dalla mortalità post-trapianto tra i due gruppi. A differenti conclusioni arriva il gruppo del St. Louis Children's Hospital di St Louis (3), che afferma come, i bambini con fibrosi cistica trapiantati hanno una maggiore incidenza di morbidità e mortalità, se sono ventilati prima del trapianto rispetto al gruppo dei non ventilati. Questa non univoca interpretazione dei dati è un punto importante che ci permette di affermare che essere invasivi con questi pazienti non è un ricadere nell'accanimento terapeutico; infatti non avendo una univoca certezza sulle scelte giuste da compiere, è sempre meglio eccedere nelle cure che fermarsi senza fare tutto il possibile.

4. Cure palliative nel paziente in lista di attesa.

Quando la malattia avanza e ci sono dei passaggi cruciali che richiedono delle decisioni, quali la intubazione, il trasferimento in Terapia Intensiva e la sedazione, queste non possono essere sottoposte alla decisione del paziente il quale non desidera altro che avere un minimo di ristoro e terminare la sofferenza a cui è sottoposto. Per cui è fondamentale affrontare certi temi in un momento di tranquillità, anche se è pur vero che cambiando la situazione probabilmente vengono anche meno tante sicurezze che crediamo di avere; se siamo così certi di non voler ricorrere ad intubazione o terapia sostitutiva in caso di bisogno quando siamo in salute, potremmo avere un pensiero diverso quando le stesse terapie sono il fragile filo che ci tiene legati alla speranza di vita e magari l'unica possibilità per sperare ancora nel trapianto. Un lavoro pubblicato nel 2008 sul *Journal of Palliative Medicine* (4) studia 20 pazienti con fibrosi cistica, non sottoposti a trapianto, che hanno necessitato di intubazione per il peggiorare dell'insufficienza respiratoria, tutti in "waiting list" per trapianto di polmone, e riporta che l'85% di questi pazienti non ha interrotto la terapia tradizionale (antibiotici, steroidi,...) fino a meno di 24 ore dal decesso. Gli autori concludono che "ogni particolare esacerbazione può essere trattata con successo e il paziente può ritornare al livello di funzione precedente." E continuano dicendo che la opzione del trapianto altera inevitabilmente la discussione con il paziente ed i parenti che è centrata su questa possibilità, rendendo futile ogni riferimento ai trattamenti di fine vita.

A partire da questi quattro punti di riflessione, che sono la base che il rianimatore pone come elemento di discussione agli altri colleghi del team ed alla famiglia, è corretto proporre, al paziente AA, la intubazione oro-tracheale per trattare l'aumento di PaCO₂ e migliorare il distress respiratorio. Alla ventilazione meccanica bisogna pensare se aggiungere dei sistemi di decapneizzazione che permetterebbero di ridurre i tempi di intubazione. L'aggravamento delle condizioni respiratorie deve farci studiare il paziente per individuare la causa che ha fatto precipitare la situazione respiratoria, l'eliminazione di cause emendabili, come per esempio un pnx è un'altra opportunità per ridurre i tempi di intubazione. Se nulla può migliorare la situazione, allora l'attesa di un polmone compatibile resta l'unica chance; la non univoca posizione dei centri sul trapianto nel paziente ventilato, ci costringe a perseguire la strada più conservativa per il paziente e non negare una opportunità salvavita. Soltanto la concomitante comparsa di alterazioni ad altri organi, Multi-organ failure, o una sepsi diventano condizioni che rendono inutile il trapianto, non garantendo il recupero del paziente nel postoperatorio e rendendo incerta la funzione del graft, pertanto continuare la terapia in attesa di un organo disponibile è la scelta più ragionevole rispetto ad iniziare un trattamento di fine vita scalando i farmaci di cui il paziente ha bisogno.

Riferimenti bibliografici:

1. Yankaskas JR et al. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. Chest 1998;113: 217-226
2. Bartz R. et al. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2003; 22:433-438
3. Elizur A. et al. Pre-transplant mechanical ventilation increase short term morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2007; 26:127-131
4. Philip J. et al. End of life Care in adult with cystic fibrosis. Journal of Palliative Medicine 2008; 11:198-203

- Gabriella De Grandis, Fisioterapista
Centro Regionale Lombardo di Riferimento per la Fibrosi Cistica – Sezione Adulti, Milano
(gdg.adelasia@gmail.com)

“La malattia, la morte, il dolore chiedono che ci si interroghi, chiedono di essere capiti e chiedono anche che si esercitino quelle attitudini, un tempo tipicamente umane, della compassione e della tenerezza; dell’ascolto, dell’accoglienza e della condivisione” (S. Tamaro)

Condivisione, accoglienza e ascolto: credo siano questi gli elementi chiave nella gestione del paziente terminale.

Di fronte alla realtà della morte che si avvicina, il processo di cura del malato deve essere necessariamente un processo condiviso da tutta l'equipe multidisciplinare fin dall'inizio del delicato passaggio in iscrizione in lista trapianto.

Questa condivisione non può limitarsi però ai soli operatori sanitari; il malato e la sua famiglia devono sempre giocare un ruolo attivo all'interno di questo processo con

un'informazione che, seppur calibrata nel tempo e nei modi, sia sempre veritiera.

Solo lasciando al malato il tempo di comprendere la sua situazione clinica e la prognosi di vita, accogliendo senza pregiudizi i suoi dubbi, paure, angosce e rifiuti ogni nostra prestazione sanitaria potrà rispondere ai bisogni reali del paziente nella sua globalità di “uomo sofferente”. Il fine deve essere sempre quello di creare una buona sinergia terapeutica tra personale sanitario, malato e famigliari; su questo sfondo è possibile scegliere gli obiettivi del nostro intervento e proporre le migliori strategie per quel paziente, in quel dato momento della sua vita, sempre nel rispetto delle scelte consapevoli del malato.

Leggendo il caso di AA viene da riflettere su come questo percorso verso una scelta consapevole sul fine vita sia venuto a mancare. Mi chiedo se anche le scelte che riguardano la gestione quotidiana della fisioterapia siano state affrontate in maniera adeguata. Quando una situazione clinica diventa chiaramente più critica i tempi di trattamento si dilatano, fino ad impegnare diverse ore nell'arco della giornata tra aerosolterapia, fisioterapia disostruente e riallenamento allo sforzo; anche le modalità di lavoro devono essere riviste. Nella mia esperienza, l'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV) può essere uno strumento molto utile, non solo per la correzione dei valori emogasanalitici, durante la notte, ma anche come supporto diurno alla disostruzione bronchiale e al riallenamento allo sforzo. La NIV ci permette di ridurre la fatica respiratoria, di ottenere flussi e volumi polmonari migliori, di ridurre la sensazione di dispnea e ci permette di realizzare sedute più lunghe e meno faticose per il paziente. La maschera gioca un ruolo molto importante nella buona riuscita di un trattamento in NIV. La scelta del modello da utilizzare (nasale o facciale, in vari materiali e con diverse forme anatomiche) deve essere attentamente valutato. Nel caso di AA mi sembra di capire che si è optato per una scelta unica, con maschera nasale; l'ulcera a livello della radice nasale ne è stata una triste conseguenza. In generale è consigliabile adattare il paziente al ventilatore con due modelli diversi di interfaccia in modo tale da poter permettere al malato di variare i punti di appoggio della maschera sul viso, ed evitare l'insorgenza di arrossamenti ed ulcere che possono pregiudicare l'uso della NIV. Anche un'attenta pulizia e disinfezione del circuito va realizzata costantemente per evitare arrossamenti cutanei. E' però indispensabile che il terapeuta sviluppi buone competenze tecniche specialistiche, riguardo l'uso della NIV e che sappia gestire ed educare il paziente ed i suoi famigliari, al miglior utilizzo dell'interfaccia, e di tutto il circuito, compreso anche l'umidificatore, attraverso interventi educazionali.

Non dobbiamo infine dimenticarci di dare al malato la possibilità di comunicare sempre le proprie intenzioni anche quando “manca il fiato per farlo”: esistono diversi sistemi che possono essere insegnati per poter “parlare” anche durante l'uso della NIV o in presenza di un'importante dispnea, attraverso l'uso di comunicatori scelti appositamente. Anche in questo caso deve essere previsto un intervento educativo adeguato.

Ciò che rimane prioritario nella cura dei pazienti in fine vita deve comunque rimanere la migliore qualità di vita possibile. In quest'ottica la fisioterapia deve contribuire a mantenere le capacità funzionali residue del malato e contribuire al

controllo del dolore, come sintomo multidimensionale (fisico, emotivo, psicologico, sociale e spirituale) accanto a tutte le altre figure del team. Così, possono venirci in aiuto metodiche come: la stimolazione analgesica transcutanea – TENS - nella gestione non farmacologica del dolore, l'uso di terapie manuali per ridurre le contratture e i dolori muscolo-scheletrici. Anche l'uso del massaggio, o di metodiche alternative quali ad esempio l'aromaterapia, lo shiatsu o la musicoterapia, (attualmente sperimentate nell'ambito delle cure palliative dei malati terminali di cancro), potrebbero essere utilizzate, nei nostri pazienti per lenire gli stati di ansia e permettere un miglior senso di benessere.

Per prevedere questi nuovi percorsi di cura è però necessario far maggior chiarezza su questo periodo così cruciale della vita dei nostri pazienti. La morte, in questo nuovo approccio culturale, non è più vista come una nemica da combattere fino allo stremo, ma un evento inscritto nella natura della nostra condizione umana, e pertanto degna di maggior attenzione. Questo nuovo modo di vedere le cose, deve toccare anche noi operatori: bisogna saper riconoscere i propri limiti come curanti e terapeuti, recuperando il senso profondo della medicina come scienza ed arte per la salute psicofisica dell'essere umano.

Riferimenti bibliografici:

- M.W. Elliott. The interface: crucial for successful non invasive ventilation. *Eur Resp J* 2004; 23:7-8
- Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. [Cochrane Database Syst Rev. 2007](#)
- Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev. 2008*
- Aromatherapy and massage for symptom relief in patient with cancer. *Cochrane Database Syst Rev 2004*
- Palliative care in cystic fibrosis. *J Palliat Med. 2000*
- The effectiveness of physiotherapy in the palliative care in older people. April 2002 – The Chartered Society of Physiotherapy – London, UK

- *Silvana Ballarin, Infermiere Coordinatore
Azienda Ospedaliera di Verona
(silvana.ballarin@azosp.vr.it)*

La fase del fine vita è un momento particolare in cui principi e valori della persona che sta vivendo tale delicatissima situazione “s’incontrano” con quelli degli operatori sanitari che mettono le loro competenze al servizio di questa persona. Da ciò scaturiscono situazioni, a volte anche molto critiche, che spesso sono difficili da governare e gli operatori sanitari vivono un senso di inadeguatezza che determina nell'assistito una sensazione di solitudine e di “abbandono”.

L'infermiere, che si occupa di assistenza per 24 ore al giorno, più di chiunque altro si trova coinvolto nella gestione dei diversi aspetti che caratterizzano il fine vita, ed egli può trovare nel codice deontologico lo strumento professionale ove attingere suggerimenti per esprimere al meglio l'agito professionale.

Al Capo III art. 14 il codice deontologico recita: “l'infermiere riconosce che l'interazione fra professionisti e integrazione interprofessionale sono modalità fondamentali

per far fronte ai bisogni dell'assistito”.

Ancora al Capo IV art. 20 “l'infermiere ascolta, informa, coinvolge l'assistito e valuta con lui i bisogni assistenziali, anche al fine di esplicitare il livello di assistenza garantito e facilitarlo nell'esprimere le proprie scelte” e all'art. 24 “l'infermiere aiuta e sostiene l'assistito nelle scelte, fornendo informazioni di natura assistenziale in relazione ai progetti diagnostico-terapeutici e adeguando la comunicazione alla sua capacità di comprendere”. Sempre allo stesso Capo all'art. 35 troviamo: “l'infermiere presta assistenza qualunque sia la condizione clinica e fino al termine della vita dell'assistito, riconoscendo l'importanza della palliazione e del conforto ambientale, fisico, psicologico, relazionale, spirituale” e all'art. 36 e 37 “l'infermiere tutela la volontà dell'assistito di porre dei limiti agli interventi che non siano proporzionati alla sua condizione clinica e coerenti con la concezione da lui espressa della qualità di vita” e “l'infermiere, quando l'assistito non è in grado di manifestare la propria volontà, tiene conto di quanto da lui chiaramente espresso in precedenza e documentato”. L'articolo 39 dello stesso capo recita “l'infermiere sostiene i familiari e le persone di riferimento dell'assistito, in particolare nell'evoluzione terminale della malattia e nel momento della perdita e della elaborazione del lutto”. Ho integralmente citato capi e articoli del codice deontologico per offrire la possibilità al lettore di meglio comprendere cosa significa per l'infermiere assistere nel senso più completo del termine e quali siano le responsabilità che egli deve assumersi.

Ad una attenta valutazione del caso clinico che mi è stato sottoposto, si percepisce che vi è stata una frammentarietà e incompletezza di messaggi ed interventi da parte degli operatori sanitari interessati, che ha portato da un lato ad una decisione improvvisa dettata dall'urgenza, che probabilmente poteva avere altri sviluppi se le azioni di tutti fossero state gestite sinergicamente e, dall'altro, la completa rassegnazione del ragazzo e della madre nelle mani dei sanitari. Se l'équipe multidisciplinare avesse anticipatamente condiviso e poi comunicato al paziente la prognosi (secondo le indicazioni del codice deontologico) ci sarebbe stato qualche elemento in più a sostegno della decisione da prendere al verificarsi della criticità documentata.

Quando affermo anticipatamente intendo riferirmi alle informazioni che il clinico scambia con il paziente e le persone a lui più vicine. Molto spesso, e parlo anche per esperienze professionali vissute personalmente, quando si inizia a parlare di trapianto polmonare e quindi intrinsecamente comunicare al paziente che si sta avviando ad una fase molto severa di malattia, nel tentativo estremo di proteggere (forse) lo stesso, si mette molta enfasi sui risultati positivi del trapianto e vi è invece una difficoltà enorme nell'informare anche dei rischi connessi. In più occasioni mi sono chiesta se far prevalere il messaggio di speranza sulla realtà in effetti protegga più l'operatore rispetto un proprio sentimento di “sconfitta professionale”, di fronte all'impossibilità attuale di sconfiggere la malattia, che non l'assistito stesso.

Gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura devono implementare la capacità di valutare la persona assistita, non il malato o il paziente, ed approfondire sempre più la conoscenza delle persone più vicine alla stessa e non limitarsi quindi a dare risposte “terapeutiche” al singolo episodio di acuzie che si manifesta via via nel corso degli anni. Saper cogliere e raccogliere le informazioni che possono essere

infinitamente preziose nelle scelte di fine vita, non può essere considerato marginale rispetto alla terapia farmacologica, ma una necessità opportuna che ciascuno deve considerare per farci cogliere il meno impreparati possibile di fronte a situazioni drammatiche. Possedere abilità in counselling e quindi saper interagire avendo chiari gli obiettivi del colloquio, può aiutare l'operatore sanitario a raccogliere informazioni sulle aspettative ed il pensiero dell'assistito in merito alle cure e scelte di fine vita. I dati raccolti devono essere riconsiderati ad intervalli, poiché il cambiamento progressivo della situazione clinica può influire su quanto espresso in un momento di benessere.

Penso che le difficoltà di informare in modo completo e veritiero, che consenta una reale condivisione del percorso di cura e di scelte di fine vita, siano da ascrivere principalmente a principi e valori sociali, e quindi peculiari anche a chi eroga assistenza, per cui ci si tormenta sul cosa, quanto e quando posso dire. Ma questi eterni dilemmi non possono scaturire anche dal fatto che non abbiamo imparato a conoscere sufficientemente il nostro interlocutore? Crediamo o no di avere acquisito sufficiente abilità comunicativa per poterci relazionare in modo adeguato? E siamo certi che il nostro assistito non percepisca meglio di noi la propria condizione clinica e che non ricevere "conferme" al suo star male, lo faccia invece stare ancora peggio?

Da quanto descritto nel caso preso in considerazione, si coglie uno stato di dolore e sofferenza di difficile sopportazione ed è in questo contesto che l'infermiere deve essere presente per aiutare, sostenere, confortare, prendersi cura del corpo della persona sofferente ed essere "con" l'assistito e la persona a lui vicino. Questi interventi infermieristici umanamente hanno un "costo" molto alto per cui è assolutamente necessario che i componenti il team assistenziale si sostengano reciprocamente. Ci sono "gesti", per esempio, che sono peculiarmente tipici dell'infermiere, ma il contatto fisico teso a lenire le sofferenze di una persona non sono esclusività di alcuni operatori sanitari.

Un intervento importante e irrinunciabile in tutte le fasi di vita ma particolarmente nel fine vita, sono i momenti dedicati all'ascolto e dunque il tempo dell'ascolto definito come tempo di cura. Spesso la variabile tempo ci costringe a rispondere con interventi a richiesta: comunicazione e ascolto preordinati rendono sicuramente più efficace il nostro agito.

Avviandomi alla conclusione di queste mie riflessioni mi rendo conto di quanto sia difficile dire, seppur argomentando con chiare ragioni, che cosa si sarebbe potuto fare o dire e se ci poteva essere concretamente la possibilità di un finale alternativo nel caso in questione. L'infermiere (e tutti gli altri operatori sanitari) che si trova di fronte a situazioni così coinvolgenti e a forte valenza e valore etico-morale, deve sostenere il proprio contributo facendo attenzione che i propri vissuti personali non interferiscano in modo importante sulle scelte assistenziali da intraprendere. Sicuramente orientare l'assistenza per aiutare la persona affetta da FC nelle scelte sul fine vita è esercizio difficile, ma l'infermiere (ed anche tutti gli altri operatori sanitari) che cura la persona affetta da FC ha una opportunità unica, rispetto ai colleghi che operano in altre situazioni: la possibilità di conoscere profondamente l'assistito, dato il lungo percorso di cura condiviso. Ciò diventa di notevole aiuto per stabilire un rapporto privilegiato per una relazione d'aiuto attenta a tutte le fasi della vita.

Riferimenti bibliografici:

- Federazione IPASVI. Codice deontologico 2009. www.ipasvi.it
- Bert G, Quadrino S. "L'arte di comunicare". Napoli, CUEN, 1998
- Kubler-Ross E. "La morte e il morire". Assisi, Cittadella Editrice, 2003
- Delfino V. "La comunicazione paziente-infermiere". Torino, Centro Scientifico Editore, 2001
- I quaderni di Janus. "Un tempo, un luogo per morire". Roma, Zadigroma Editore, 2003
- I quaderni di Janus. "L'azione e la parola. Strategie e strumenti per l'alleanza terapeutica". Roma, Zadigroma Editore, 2005
- I quaderni di Janus. "Ospedale senza dolore". Roma, Zadigroma Editore, 2002
- I quaderni di Janus. "Il dolore non necessario". Roma, Zadigroma Editore, 2001
- Spinsanti S. "Chi decide in medicina". Roma, Zadigroma Editore, 2004
- De Hennezel M. "La morte amica". BUR – Febbraio 2008 – Pg 252
- De Hennezel M. "Morire ad occhi aperti". LINDAU – Ottobre 2006 – Pg 132
- Bert G. La parola e la cura "Comunicare l'indicibile". p. 3-4 Numero 0, Centro Scientifico Editore

- *Serena Di Marco, Psicologo*
Centro Regionale Siciliano di Riferimento per la Fibrosi
Cistica, Palermo
 (serepsycho@libero.it)

Il presente scritto intende commentare, dal punto di vista di un professionista psicologo, un caso clinico in tema di "cure FC e fine-vita".

Dalla descrizione iniziale, si presenta un particolare clima di reparto, dove si percepisce una certa emozionalità attorno ad un paziente che sta male. In stanza di degenza, invece, il clima è silenzioso, il paziente non parla, le emozioni "si respirano a fatica": una comunicazione non-verbale che si definisce nella postura del paziente, nel suo respiro veloce, nelle parole della madre.

I riferimenti sono i valori numerici dell'ossimetro, i sintomi dell'ipercapnia, la nostra cornice nella realtà che ci segnala l'aggravarsi delle condizioni cliniche.

A. non parla, non ne conosciamo i motivi, forse troppo affaticato dal punto di vista respiratorio, in grande apprensione, ma questa è una sua modalità tipica, come dice la madre. La comunicazione dell'accelerazione del peggioramento delle condizioni cliniche è quindi "non verbale": c'è qualcosa di forte ed evidente che non è esplicitato in parole. Il medico sente la necessità di conferire col genitore fuori dalla vista del paziente, proteggendolo dalla realtà, almeno fino a quando sarà chiaro cosa fare, in accordo con la volontà della madre, del paziente stesso possibilmente: esistono concrete opportunità di "sopravvivere fino all'arrivo degli organi", dato che è un paziente in lista d'attesa per il trapianto polmonare.

Tale condizione sembra una *variabile* qui molto importante: le comunicazioni tra il familiare e il medico sono ad essa

legate, come pure le scelte terapeutiche che si prospettano.

Il colloquio con la madre evidenzia come non ci sia ancora stata, o forse non ce ne era motivo fino a questo momento, alcuna comunicazione esplicita in merito all'inizio della fase terminale, al rischio di morte, alle possibilità di accompagnamento. Sembrano essersi attivate forze contrarie a questa comunicazione. Si evidenziano aspetti della relazione con il curante, la necessità del familiare di rimettersi alla decisione dei medici per l'interporsi del trapianto, che potrebbe significare solo "rimandare" l'appuntamento con la morte, oppure una grande opportunità. Il medico ritiene giusto accogliere quello che questa famiglia si aspetta, *"combattere a oltranza contro la morte nella speranza di un trapianto"*. Si decide quindi di chiedere ad A. se vuole andare in Rianimazione.

Quale tempo c'è per decidere? Quante possibilità ha il paziente di elaborare, in questo momento, una scelta che si discosti dal bisogno immediato di conforto e sollievo dai sintomi dell'insufficienza respiratoria, dalla angoscia di non potere più respirare, di non avere più scampo, di dover morire? Non gli si può chiedere di decidere, ma forse informarlo della decisione ponderata.

Certamente A. ha per tempo avuto modo di scegliere l'opzione del trapianto, dopo aver preso atto dell'impovertimento della sua qualità di vita, con i ricoveri frequenti, l'O2 terapia notturna, l'abbandono degli studi universitari, la NIV avviata da alcuni mesi. Tuttavia, dall'ingresso in lista d'attesa, ci sono stati segnali di un decorso evolutivo veloce e dell'insufficienza degli strumenti medici, *"...il ricovero in rianimazione potrà allungare la vita solo di qualche giorno.. (...) di più rispetto al rimanere in reparto"*.

Nella dinamica non-verbale, i movimenti attorno al paziente sono quelli dell'emergenza, del "passaggio" ad un'altra struttura, che si prenda carico in modo indolore dell'evoluzione delle sue condizioni, sedandole, presumibilmente stabilizzandole, fuori dalla nostra vista, dalle nostre stanze, dal nostro ambiente, e che rimanda il "tempo della fine". Infatti, scrive il medico *"Sono poco convinto di ciò che faccio. Ma cos'altro posso fare? Non verrebbe accettato da A. e dalla madre un "fine-vita" in reparto, sarebbe vissuto come una resa. C'è sempre forte la speranza del trapianto che potrebbe arrivare domani"*. L'essere "poco convinto" riflette giustamente la sfumata consapevolezza che l'invio in Rianimazione possa essere una scelta formale, funzionale a non deludere le aspettative della madre, forse quelle del paziente. *Ma il "tempo" della Rianimazione è sempre il tempo del trapianto?*

Sul piano psicologico, nella mente del gruppo che cura, il trapianto è opzione difficile e possibile, ma anche un aspetto che si frappone alla morte: sembrano attivarsi delle scelte in modo automatico – di fronte al pochissimo tempo disponibile per medici e paziente, nel bisogno del "cosa fare, ma dover fare" – ma senza che si strutturi uno spazio sufficiente per prendere delle decisioni condivise, valutare le diverse modalità di accompagnamento in base al tipo di fase terminale, informare adeguatamente paziente e familiari.

Chiediamoci se un "tempo di fine-vita" in Rianimazione sia sempre dovuto. E' una buona soluzione? A volte per allungare la vita fino alla remota possibilità che arrivi un organo. Forse per i familiari, ma che non possono stare vicino al congiunto nelle sue ultime ore. Certo per il paziente, che è tenuto in vita da macchine che si sostituiscono alle sua capacità fisiologiche,

senza "dolore". Forse per i medici che, stretti nell'impossibilità di far fronte all'ineluttabile -nella sua pervasiva emozionalità-, allo scacco dei propri strumenti professionali, al senso di inadeguatezza verso le aspettative della famiglia - possono ulteriormente rimandare il confronto, l'*exitus*.

Non c'è qui una critica radicale alla scelta della Rianimazione, ma non si può "espellere" il pensiero della morte dal nostro operato- come a volte si rischia di fare -, né rinunciare al corretto "timing" dell'invio in T.I., a comunicazioni adeguate al paziente. Maggiore familiarità con la "morte" forse consentirebbe un migliore controllo emozionale nel gruppo ed una sua presenza più concorde ai bisogni del paziente. Se veramente si sceglie di alleviare la sofferenza, affinché non sia solo una delega, un mettere il "fallimento della cura" fuori dai nostri occhi, questi dovrebbero essere aspetti di cui prenderci carico strutturato nello svolgimento del nostro ruolo.

Quando ci si appresta a leggere qualcosa in merito alla fase terminale del paziente FC, frequentemente ricorre un certo uso delle parole alternative al concetto di "morte", come *"fine-vita"* o più raramente *"exitus"*: dal punto di vista psicologico una scelta lessicale che attenua la durezza, l'ineluttabilità, l'angoscia della "morte" del paziente, rendendola più compatibile con la realtà della vita.

Ancora oggi la formazione degli operatori medici è fortemente basata sulla *"cultura della cura"* che per sua natura nega, esorcizza, rimanda l'evento della morte. Questo, se da un lato ha offerto importanti successi nell'aumento dell'età di sopravvivenza dei pazienti FC, dall'altro ha aggiunto una certa difficoltà nel modulare adeguate comunicazioni ed interventi quando si ravvisa lo scacco delle risorse finora utilizzate, e l'appuntamento con la "morte" non può più essere rimandato con protocolli terapeutici, terapie sostitutive, e la stessa progettualità del trapianto.

Tutti gli operatori FC conoscono la fase terminale, i movimenti che si attivano nella famiglia (negazione, fuga, accompagnamento), i comportamenti e le posture tipiche del paziente e le dinamiche che si attivano nel gruppo curante: accompagnamento alla famiglia ma anche –a volte- pensieri e giudizi negativi, angoscia, silenziosa delega al collega, frammentazione delle comunicazioni, solitudine dell'operatore dedicato. Ma assistere alla morte del paziente - ad un livello emozionale profondo, ed al di là del razionale – resta ogni volta esperienza dolorosa da cui difendersi, proteggersi, e che presenta spesso criticità: immergersi in un tempo che diventa "fuori controllo" è lavoro difficile, si può affrontare, ma anche negare, delegare, o "fuggire" la stanza del paziente.

E' doveroso chiedersi se a volte non si seguano trattamenti senza fondamento di efficacia solo per non togliere la speranza a chi sta morendo, o – peggio- come scelta formale pur nella consapevolezza che non c'è più nessuna speranza. Sarebbe importante riflettere su questo, per non confondere quello che è giusto per il paziente con quello che è un bisogno del gruppo che cura: se sente che non può deludere la famiglia, in primis deve sostenersi al suo interno dal punto di vista emotivo, stabilire con chiarezza cosa fare, cosa comunicare ed a chi, decidere chi tra gli operatori dovrà occuparsi prevalentemente di quel malato, riconoscerne il carico autenticamente al collega: non sempre questo accade, frequentemente le cose sono più "agite" che pensate.

Sarebbe necessario articolare la condivisione del pensiero tra operatori, con il paziente da una parte, con i familiari

dall'altra, al momento in cui si attiva con evidenza la fase terminale, pensando un percorso di comunicazione che strutturi delle decisioni successive.

Oggi si iniziano a mutuare dal punto di vista operativo riferimenti dalla Medicina Palliativa e dalle Tecniche corporee di rilassamento e gestione del dolore, segnale che è finalmente emerso il bisogno di strutturare *un'area per definizione non curativa né risolutiva*: alleviare il percorso di fine vita è diverso da "allungare" la vita, e questo tipo di disciplina è valido sostegno alla "medicina che cura e guarisce", quando questa non ha più potere. Ma non si è ancora strutturato stabilmente il trattamento di fine-vita nei centri FC (*T. Repetto. Orizzonti FC 2006; 2:20-24*), non essendo parte integrante della cultura terapeutica "classica" l'idea di accompagnare il malato alla morte, per come la malattia evolve naturalmente.

Il trapianto oggi è l'unica giustificazione al prolungare l'esistenza del paziente oltre la natura della malattia, ma questo ha reso più labile il confine tra "allungare la vita ed alleviare il dolore", aspetti che rischiano di essere confusi tra loro nella mente del gruppo curante e scatenare quindi delle criticità assistenziali.

Riferimenti bibliografici:

1. Lorenz K, Lynn J, et al. End-of-Life Care and Outcomes. Evidence Report Technology Assessment 2004; No 110, Dicembre
2. Repetto T. Il punto di vista dello specialista FC. *Orizzonti FC 2006; 2 (2)*
3. Monti M.A., Alatri F. (a cura di). Malattia in fase terminale: un punto di partenza. *Orizzonti FC 2006; 2 (2)*
4. AA.VV. *Orizzonti FC 2008; 4 (1)*. I problemi emergenti nella gestione della fase terminale. Riassunti del XIV Congresso Italiano FC - Torino, 27-29 Novembre 2008
5. Chapman E et al. End of life care for adult cystic fibrosis patients: facilitating a good enough death. *J Cyst Fibros 2005; 4:249-257*
6. Andershed B. Relatives in end of life care---part I: a systematic review of literature the five last years, January 1999 - February 2004. *Clin Nurs 2006; 15: 1158-1169*.
7. Beckstrand RL et al. Providing a "good death": critical care nurses' suggestions for improving end-of-life care. *Am J Crit Care 2006; 15: 38-45*

- *Patrizia Funghi, Bioeticista*
Università degli Studi di Siena
 (patriziafunghi@yahoo.it)

"Sudato, seduto sulla sedia con i gomiti appoggiati al letto, che sostengono la testa... ha passato la notte sempre in quella posizione seduta; si è lamentato del mal di testa, A. non dice, né chiede nulla... Spera tanto nel trapianto... Si tiene tutto dentro... Accenna di sì con il capo alla eventualità di essere trasferito in Rianimazione. Non fa domande, non ha fiato per farne".

Così si presenta il "protagonista" del caso clinico in esame, l'interprete principale del "dramma", come in una tragedia greca; le figure che gli ruotano intorno, lettori compresi, sono il "coro" che illustra, commenta e analizza la situazione che si sta sviluppando sulla scena, ma l'unico protagonista è A., con

il suo passato, il suo presente e il suo futuro sognato, sperato, agognato, come un traguardo che si sposta sempre in avanti, mentre manca il fiato per rincorrerlo. Questa presentazione è il primo passo per una corretta analisi bioetica del caso; infatti, procedendo diversamente, ponendo come protagonista la madre di A. e/o i curanti, la nostra analisi procederebbe in modo sicuramente diverso e, di conseguenza, da essa potrebbe scaturire un "esodo" alternativo come conclusione; nella tragedia greca spesso veniva fatto uso del *deus ex machina*, ovvero di un personaggio divino che veniva calato sulla scena mediante una *macchina teatrale* per risolvere la situazione quando l'azione era tale che i personaggi non avevano più vie d'uscita: nel nostro caso sembra che il trasferimento nel reparto di Rianimazione rivesta proprio questo ruolo.

Ora possiamo procedere assumendo lo sguardo del medico che ha in cura A.. E' uno sguardo importante, perché è uno sguardo potenzialmente "creativo", ossia capace di leggere la realtà al fine di elaborare "nuove prospettive", ma non necessariamente in grado di garantire "prospettive di vita": "Comprendo che non è maturata una decisione sulla fase terminale della malattia... Decido di essere coerente con quello che si aspetta questa famiglia da me: combattere ad oltranza contro la morte nella speranza di un trapianto. Sono poco convinto di ciò che faccio. Ma cosa altro posso fare? Non verrebbe accettato da A. e dalla madre un "fine vita" in reparto, sarebbe vissuto come una resa. E' mancato, come spesso succede, il momento per prendere delle decisioni sulla fase terminale. Non può essere questo il momento... Un "fine vita" nell'ambiente della Rianimazione, senza contatti con le persone care, non è una buona soluzione. Ma per organizzare alternative occorre pensarci prima, presentare le probabilità di successo delle diverse ipotesi e condividere le scelte con il paziente e la sua famiglia".

Queste parole riflettono chiaramente pensieri lucidi, razionali, ma anche emozioni in grado di condizionare pesantemente, in positivo e in negativo, l'elaborazione di soluzioni. Diverso invece il linguaggio dei professionisti cui è stato richiesto di analizzare il caso.

Burgio (medico rianimatore): "il punto da cui partire è rinforzare la alleanza terapeutica, non solo tra malato-famiglia e medico della fibrosi cistica ma anche con il rianimatore, il chirurgo dei trapianti, il team infermieristico e l'esperto di questioni etiche. Ognuno per il suo specifico e insieme per scegliere la strada migliore per il paziente. (...) nella fase terminale di alcune malattie, come nel caso descritto, la incertezza di poter guarire non ci abilita a "buttare la spugna", ma piuttosto a "far gioco di squadra"; solo questa condizione rende la sconfitta accettabile, perché non è il frutto dell'ipotesi errata di un singolo, ma l'estremo sforzo, condiviso, andato male che è una condizione ineluttabile della nostra professione".

Pradal (medico FC): "comunicazione ed informazione cementano la condivisione del progetto e pongono le basi per affrontare gli ostacoli che verranno... La progressione lenta del peggioramento clinico, infatti, avrebbe dovuto consentire una riflessione collegiale anticipata... non si è proceduto a maturare per tempo una scelta consapevolmente condivisa e la situazione clinica non consente di farlo ora".

Repetto (medico FC): "Sono forse mancati dei passaggi, uno è certo quello della discussione sulla eventualità della rianimazione, iniziata precocemente e mantenuta nel tempo,

pur con la consapevolezza che le decisioni possono cambiare nel momento della estrema fatica respiratoria, e l'altro è quello dell'uso tempestivo delle cure palliative”.

De Grandis (fisioterapista): “la condivisione non può limitarsi però ai soli operatori sanitari; il malato e la sua famiglia devono sempre giocare un ruolo attivo all'interno di questo processo con un'informazione che, seppur calibrata nel tempo e nei modi, sia sempre veritiera... su questo sfondo è possibile scegliere gli obiettivi del nostro intervento e proporre le migliori strategie per quel paziente, in quel dato momento della sua vita, sempre nel rispetto delle scelte consapevoli del malato”.

Ballarin (infermiera): “vi è stata una frammentarietà e incompletezza di messaggi ed interventi da parte degli operatori sanitari interessati... Se l'équipe multidisciplinare avesse anticipatamente condiviso e poi comunicato al paziente la prognosi ci sarebbe stato qualche elemento in più a sostegno della decisione da prendere al verificarsi della criticità documentata”.

Di Marco (psicologa): “Sarebbe necessario articolare la condivisione del pensiero tra operatori, con il paziente da una parte, con i familiari dall'altra, al momento in cui si attiva con evidenza la fase terminale, pensando un percorso di comunicazione che strutturi delle decisioni successive”.

Tutti questi interventi mettono l'accento sulla necessità di una comunicazione corretta, su una reale condivisione delle scelte terapeutiche e sull'impossibilità di realizzare autentiche scelte nel momento dell'urgenza, in assenza di “fiato” (in tutti i sensi). Il fiato non manca solo ad A., in tutti prevale il silenzio, un silenzio che però contiene e genera emozioni e pensieri; non si riesce a ricomporre tutto in modo armonico, pur nella consapevolezza che qualcosa non va sulla scena. Queste riflessioni non sono finalizzate a giudicare l'operato dei curanti di A., ma vorrei lo stesso sottolineare che dai vari contributi sembra emergere la considerazione che “stando così le cose”, non si potesse far altro. Da questo sguardo interdisciplinare emerge però con forza la convinzione che un “copione” alternativo vada sempre ricercato in modo condiviso e per tempo: la “buona morte” e la “buona vita” non si improvvisano e non sempre il *deus ex machina* riesce ad entrare in scena. Occorre invece, imparare a pianificare la battaglia che, diversamente da quanto spesso affermato dai sanitari, non deve essere combattuta “contro la morte”, ma “fino alla morte”. Queste non sono sottigliezze linguistiche, ma differenti atteggiamenti professionali, che, se vissuti “ad occhi aperti”, possono tracciare un confine, lieve ma significativo, tra l'accanimento e la cura.

Il caso clinico di A. ci invita con forza ad una sosta di riflessione sul tema della speranza, termine ricchissimo e potenzialmente ambiguo. Prendiamo spunto dalle parole espresse dall'infermiera (Ballarin) nel suo contributo: “In più occasioni mi sono chiesta se far prevalere il messaggio di speranza sulla realtà in effetti protegga più l'operatore rispetto un proprio sentimento di “sconfitta professionale”, di fronte all'impossibilità attuale di sconfiggere la malattia, che non l'assistito stesso”. Inoltre la psicologa (Di Marco) afferma: “assistere alla morte del paziente - ad un livello emozionale profondo, ed al di là del razionale - resta ogni volta esperienza dolorosa da cui difendersi, proteggersi, e che presenta spesso criticità... E' doveroso chiedersi se a volte non si seguano trattamenti senza fondamento di efficacia solo per non togliere la speranza a chi sta morendo, o - peggio - come scelta formale pur nella consapevolezza che non c'è più nessuna speranza. Sarebbe importante riflettere su questo, per non confondere quello che è giusto per il paziente con quello che è un bisogno del gruppo che cura”.

A questa riflessione si aggiunge quella del medico rianimatore (Burgio) che ci invita a non trascurare il peso dell'incertezza che inevitabilmente caratterizza la medicina: la “non univoca interpretazione dei dati è un punto importante che ci permette di affermare che essere invasivi con questi pazienti non è un ricadere nell'accanimento terapeutico; infatti non avendo una univoca certezza sulle scelte giuste da compiere, è sempre meglio eccedere nelle cure che fermarsi senza fare tutto il possibile”.

L'incertezza rende le scelte dei sanitari, nonché quelle dei malati e delle loro famiglie, non solo complesse, ma spesso laceranti; in bioetica si parla di “scelte tragiche” che non sono mai a “costo zero”. E' proprio questa complessità, di tipo esistenziale e non solo tecnico-scientifica, che deve imporre ai medici l'umiltà di non dare per scontato che “essere invasivi” ed “eccedere nelle cure” sia “sempre meglio che fermarsi”. Doveri dei sanitari è anche quello di preservare la dignità della vita e quindi del morire dei loro assistiti; questo potrebbe tradursi anche in comportamenti volti a tutelare i pazienti da una tecnologia che può diventare invasiva non solo se futile, ma anche se percepita come inopportuna dal singolo malato.

Credo che occorra una maggiore consapevolezza del fatto che *il morire è tempo di cura* e se i professionisti sanitari non sono stati formati adeguatamente allo scopo, allora occorre avere il coraggio di programmare nuovi percorsi formativi universitari e professionali. Insomma, è l'intera società che deve farsi carico dei bisogni troppo spesso inevasi di coloro che non chiedono miracoli tecnologici per lottare “contro la morte”, ma interventi adeguati per lottare con dignità “fino alla morte”, affinché anche il tempo “residuo”, per quanto breve e complesso possa essere uno “spazio di senso”, di dignità, vissuto alla luce della *cura* e non dell'abbandono umano, in compagnia di una tecnologia altamente invasiva. Occorre comprendere che il tempo della fine è uno spazio in cui la persona deve poter esprimere se stessa, è un “suo” spazio da riempire con ciò che soggettivamente viene percepito come dignitoso, come dotato di senso. I tempi dei sani e dei malati sono diversi, un istante guadagnato può comprendere il senso di una vita, mentre i “giorni aggiunti” alla vita biologica, magari con una tecnologia a caro prezzo, possono essere non solo insignificanti, ma addirittura “violenti”, lesivi della propria dignità e libertà.

Chi vive all'ombra della morte (propria od altrui) in genere riesce, dopo un processo graduale più o meno lungo e più o meno tragicamente vissuto, ad “accettare” anche senza “capire” l'ineluttabilità della fine. I morenti hanno bisogno di un amore coraggioso che sappia sostenere sguardi e silenzi impegnativi. Occorre imparare a costruire un sentiero di condivisione “sfumata, leggera” con chi soffre, dove bisogna essere “nudi”, senza paura di non avere armi, senza timore di ammettere di essere inadeguati. Chi soffre infatti, sa scusare l'impotenza autentica, ma non può spendere inutilmente energie per supportare la nostra debolezza, le nostre paure camuffate con falsi sorrisi sereni, con parole di falsa speranza che feriscono come frecce avvelenate chi sa di dover morire.

La speranza è una cosa seria e di difficile acquisizione e non contempla bugie o irrealistiche previsioni. Senza speranza non è possibile vivere, ma nessuno al nostro posto può riempire di contenuti questo fragile “vaso di creta”. Non dobbiamo avere l'arroganza di credere che possiamo risparmiare a chi muore la fatica interiore del morire e che magari questo è anche un nostro dovere professionale.



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

PARTE II: VALUTAZIONE DEI RISULTATI

Nel precedente numero della rivista sono state descritte le caratteristiche degli RCT e le modalità per una valutazione critica della loro validità.

Una seconda importante domanda da porsi nella valutazione critica di un RCT, dopo averne valutato la validità, è: *quali sono i risultati dello studio?* Utilizzeremo come esempio sempre l'RCT di Quan e coll. sul dornase alfa: *"A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities"* (*J Pediatr* 2001;139:813-20). Diversi sono gli aspetti da valutare e che verranno discussi in questo numero della rivista.

- *Che tipo di analisi è stata condotta nello studio?*

Esistono diversi tipi di analisi che si possono condurre in uno studio: analisi secondo il trattamento o l'efficacia (efficacy analysis), analisi secondo la randomizzazione (secondo l'intenzione a trattare o intention to treat), analisi secondo il peggiore scenario ipotizzabile (sensitivity analysis). Nella prima viene condotta un'analisi dei successi solo sui soggetti che hanno realmente effettuato il trattamento in studio. La decisione di alcuni pazienti di non eseguire il trattamento assegnato oppure la loro perdita al follow-up potrebbe nascondere problemi di efficacia del trattamento o di effetti collaterali, motivo per cui è un'analisi non certamente ottimale da eseguire, capace di valutare l'efficacia del trattamento soltanto in condizioni ideali di compliance. L'analisi secondo "intention to treat", come quella eseguita nello studio di Quan, è invece molto più valida da un punto di vista metodologico in quanto condotta sul totale dei soggetti randomizzati e in base al loro gruppo di appartenenza iniziale. I persi al follow-up o gli esclusi per motivi vari non vengono considerati né come successi né come insuccessi. Si tratta di un'analisi che riflette meglio ciò che potrà accadere nella realtà quando un trattamento viene offerto ai pazienti. Nell'analisi secondo il peggiore scenario ipotizzabile, nel gruppo con i risultati migliori tutti i persi al follow-up vengono considerati come insuccessi, nel gruppo che ha mostrato i risultati peggiori i persi al follow-up vengono considerati come successi. Questa analisi è valida se i persi al follow-up sono pochi (meno del 5%, comunque non oltre il 20%).

Un tipo di analisi che può essere condotta in un RCT è quella "a posteriori" (o post-hoc), effettuata su tutti i pazienti arruolati o su specifici sottogruppi (analisi per sottogruppi) per valutare ipotesi non previste tra gli obiettivi dichiarati nella ricerca in fase di programmazione. I risultati delle analisi

a posteriori, soprattutto se multiple, sono poco affidabili o del tutto inaccettabili poiché possono essere ottenuti per caso (c'è il rischio che i ricercatori presentino solo i risultati significativi, senza riferire il numero di combinazioni che hanno tentato per ottenerli). Esse possono essere viceversa utili per formulare ipotesi per successive ricerche. Dall'analisi di sottogruppi post-hoc si distinguono quelle di sottogruppi prefissati all'inizio della ricerca, che sono maggiormente affidabili, anche se, per la possibile asimmetrica gravità dei pazienti distribuiti nei gruppi di trattamento, non si possono escludere errori dovuti al caso. Nello studio di Quan non sono state eseguite analisi a posteriori né analisi di sottogruppi.

- *Qual è e com'è riportata la numerosità del campione (sample size)?*

La potenza di uno studio è la probabilità di osservare una differenza quando questa esiste realmente, quindi di evitare l'errore di tipo beta, che consiste nel non rilevare una differenza significativa esistente tra i due gruppi. La potenza dello studio dipende dalla dimensione dell'efficacia (maggiore è questa e maggiore è la potenza) e dalla numerosità del campione ("sample size"), oltre che dall'errore di tipo alfa che è stato prefissato (errore alfa = probabilità di avere un risultato falsamente positivo, cioè che un beneficio ottenuto nello studio sia dovuto al caso; in genere si considera 0.05, come nello studio di Quan e coll.). Per il calcolo del "sample size" bisogna stabilire quella che è la minima differenza attesa tra i gruppi (valore delta) e la potenza che si vuole avere (in genere dall'80 al 95%): la numerosità del campione così ottenuta rappresenta il numero minimo di pazienti da arruolare nello studio per rilevare tale differenza con una probabilità corrispondente alla potenza prefissata. Si può ben capire, quindi, come in un RCT (in particolar modo in quelli che non hanno mostrato benefici di un intervento) sia fondamentale la valutazione critica del calcolo del "sample size" fatta dagli autori, perché un campione insufficiente a rilevare una differenza minima tra intervento e controllo può indicare una scarsa potenza dello studio. Nello studio di Quan viene fatta una buona descrizione del calcolo del "sample size", considerando come differenza minima significativa tra i trattamenti una differenza media nella variazione del FEV₁ del 4.8% dopo 2 anni (potenza dell'87%), che sembra ragionevole se si tiene presente che la deflessione media del FEV₁ descritta nei pazienti FC è di quasi il 2% per anno.

- Come vengono valutati gli effetti dell'intervento?

L'interpretazione dei risultati degli RCT è concentrata sulla loro significatività piuttosto che sull'importanza clinica. Ciò ha condotto ad errori e discordanze nella loro interpretazione, e alla tendenza a considerare equivalenti significatività statistica (quanto è probabile che la differenza osservata sia reale) e significatività clinica (quanto conta nella pratica clinica). In alcune circostanze, però, risultati statisticamente significativi possono essere clinicamente non importanti e, viceversa, risultati statisticamente non significativi non escludono la possibilità di un'efficacia clinica dell'intervento. La significatività clinica può essere espressa con misure assolute o con misure relative: si parlerà di incremento assoluto o relativo del beneficio o di diminuzione assoluta o relativa del rischio.

L'incremento assoluto del beneficio (IAB) è la differenza aritmetica tra la percentuale degli esiti favorevoli osservati nel gruppo che ha eseguito il trattamento sperimentale (TS) e la percentuale degli esiti favorevoli osservati nel gruppo controllo (GC). Esempio: TS = 24/40 = 60%; GC = 10/40 = 25% perciò IAB = TS-GC = 60% - 25% = 35%.

L'incremento relativo del beneficio (IRB) rappresenta l'incremento degli esiti favorevoli osservati nel gruppo che ha eseguito il trattamento sperimentale (TS) in rapporto alla frequenza degli esiti favorevoli osservata nel gruppo controllo (GC). Esempio: TS = 24/40 = 60%; GC = 10/40 = 25% perciò IRB = (TS-GC)/GC = (60% - 25%)/25% = 140%.

La diminuzione assoluta e relativa del rischio si calcolano con le medesime formule.

Le misure assolute sono molto più informative di quelle relative, e andrebbero preferite a queste ultime. Infatti le misure relative tendono a sovrastimare l'effetto terapeutico del trattamento sperimentale, soprattutto se il numero di eventi è basso (si noti la discrepanza tra IAB e IRB riportati negli esempi precedenti. Inoltre le misure relative sono "relativamente" costanti indipendentemente dal rischio di base; pertanto, se il rischio di base è molto piccolo, le misure relative danno un'impressione esagerata dell'efficacia del trattamento. Per esempio, la riduzione relativa del rischio di morte in una malattia è 50% in un trial in cui la mortalità dei controlli è del 20% e nei pazienti che ricevono il trattamento del 10% (la diminuzione assoluta del rischio è 10%); ma rimane il 50% se la mortalità nei controlli è dell'1% e dello 0.5% nei trattati (invece la diminuzione

assoluta del rischio in questo caso sarà inferiore, cioè 0.5%).

Tuttavia le misure assolute sono prive di immediato impatto clinico (es. "col trattamento si è ridotto il rischio assoluto dei pazienti inclusi dal 30 al 15%". Bene, ma quanti sono stati trattati inutilmente?). Ecco perché è stato recentemente introdotto il concetto di **number needed to treat (NNT)**. Esso indica il numero di pazienti che è necessario trattare per ottenere un successo in più in confronto a quanto ottenuto col trattamento utilizzato nel gruppo controllo. È l'inverso dell'IAB. Esempio: TS = 24/40 = 60%; GC = 10/40 = 25% perciò IAB = TS-GC = 60% - 25% = 35%. Perciò NNT = 1/IAB = 1/35% = 2,85 (è necessario trattare 3 pazienti per avere un beneficio in più rispetto al trattamento utilizzato nel gruppo controllo). È una misura che consente di valutare in modo più semplice e immediato la dimensione di efficacia di un trattamento. Per tale motivo l'NNT, considerata la possibile non equivalenza fra risultato statisticamente significativo (espresso in termini di valore p) e beneficio clinico, rappresenta un'ottimale modalità per esprimere i risultati di un trial. In generale è considerato ottimale un NNT < 5. Comunque i valori ottimali dipendono molto dal tipo di beneficio ottenuto col trattamento: se il beneficio è la prevenzione di una morte può essere ottimale anche un NNT superiore a 5, soprattutto se ottenuto per malattie molto frequenti e gravate da un'elevato tasso di mortalità, l'inverso si può dire se il beneficio si ha su un end point secondario, non strettamente correlato ad end point veri. L'NNT può essere anche usato come NNH (ovvero numero necessario per causare un danno) nella misurazione degli effetti indesiderati di un trattamento.

Un contributo che facilita l'interpretazione critica dei risultati degli RCT è fornito dall'**intervallo di confidenza (IC)**, espressione di quanto precisa è la stima degli effetti del trattamento, di uso crescente ad integrazione o al posto del valore p, e incluso nelle raccomandazioni CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (Moher et al. Ann Intern Med 2001; 134:657-662 e Moher et al. JAMA 2001; 285:1987-1991), che sono raccomandazioni largamente seguite e finalizzate a migliorare la qualità delle pubblicazioni degli RCT. Il concetto di IC è stato spiegato nel 1° numero della rivista, a cui vi rimandiamo. Le Figure 1 e 2 illustrano come l'uso dell'IC fornisce informazioni clinicamente rilevanti non ricavabili dal valore di p. Nella figura 1 sono esaminati tre risultati di RCT, statisticamente significativi (p < 0.05), come

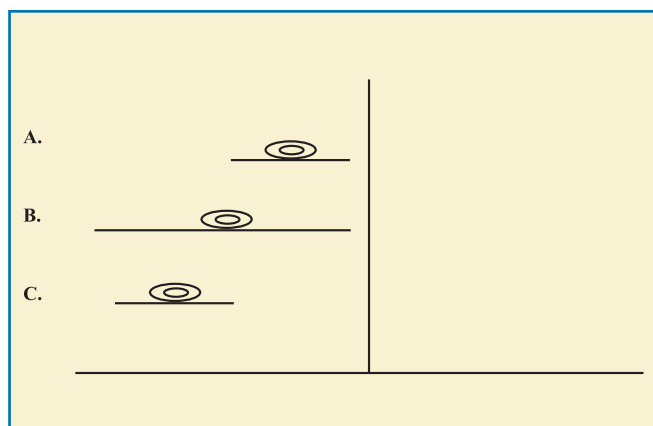


Figura 1: nei tre studi $p < 0.05$ (statisticamente significativo)

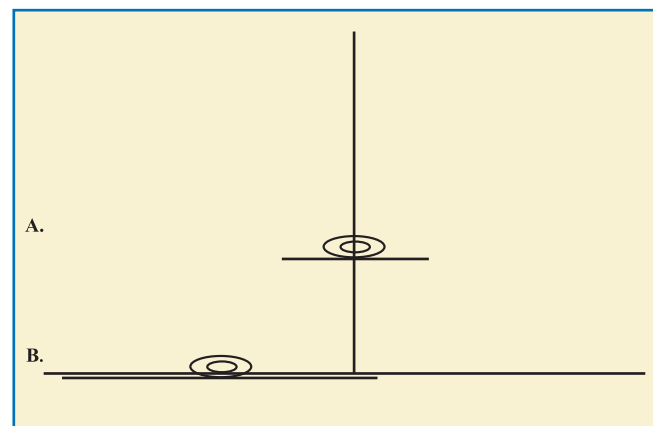


Figura 2: nei due studi $p > 0.05$ (statisticamente non significativo)

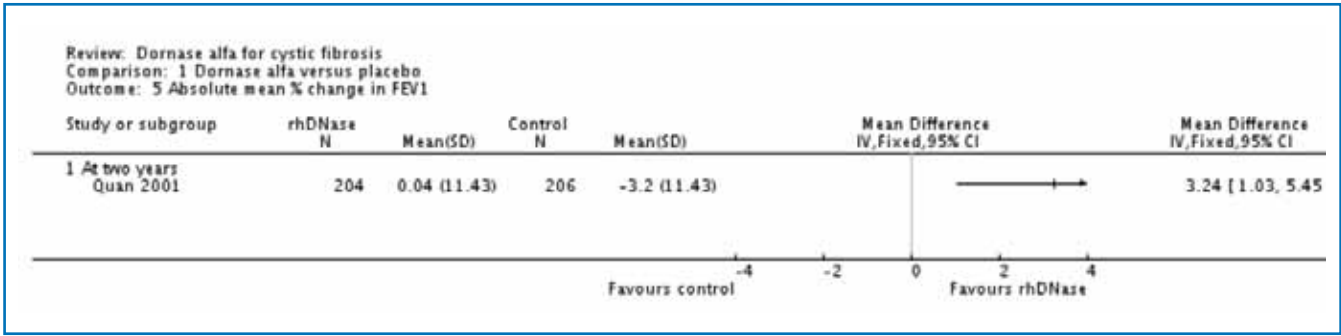


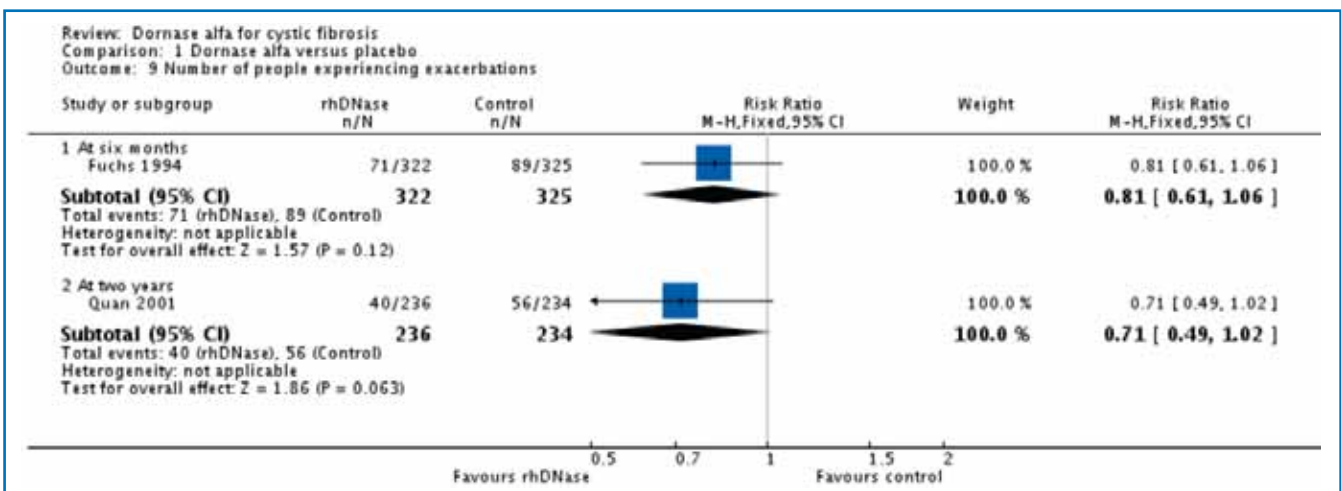
Figura 3: variazione percentuale media del FEV₁ tra trattati e controlli ottenuta nello studio di Quan et al. (Jones AP et al. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. Cochrane Library 2007)

indica anche il fatto che i rispettivi IC non attraversano la linea di equivalenza. Gli IC forniscono però altre informazioni. Nello studio A l'IC ristretto indica che il risultato è riproducibile (e quindi attendibile); l'effetto terapeutico è però modesto (l'IC si estende fino in prossimità della linea di equivalenza). Nello studio B l'IC è ampio e si estende fino in prossimità della linea di equivalenza: l'effetto terapeutico potrebbe essere modesto o notevole, l'informazione è poco riproducibile. Nello studio C l'IC ristretto garantisce la riproducibilità del risultato, e la distanza dalla linea di equivalenza indica un effetto terapeutico notevole (e quindi clinicamente rilevante). Nella Figura 2 sono esaminati due risultati di RCT, statisticamente non significativi ($p > 0.05$, IC che attraversa la linea di equivalenza). I due RCT forniscono però risultati che non sono sovrapponibili. Nel primo studio (A) il trattamento sperimentale e quello di controllo hanno un risultato sovrapponibile (che cade sulla linea di equivalenza), e l'IC è ristretto, indicando che il risultato è riproducibile. Nel secondo studio (B) l'IC ampio indica una scarsa riproducibilità del risultato; inoltre, la parte maggiore dell'IC è a sinistra della linea di equivalenza, per cui non si può escludere che il trattamento sperimentale sia efficace. L'IC si può calcolare anche quando i risultati vengono espressi in termini di NNT, ed ha il medesimo significato sopra riportato. Mentre l'NNT si può calcolare manualmente per il calcolo dell'IC è più facile avvalersi di programmi semplici come ad esempio il *cat-maker* (chiunque lo volesse può richiederlo via e-mail).

Nello studio di Quan per la valutazione dei parametri

spirometrici viene considerata la variazione media rispetto ai valori basali, e le variazioni medie nei due gruppi vengono analizzate attraverso modelli statistici per la valutazione di misure ripetute nel tempo, con aggiustamento per vari fattori (età, genere, FEV₁ basale, percentile del peso). I risultati non vengono espressi in termini di NNT (ad esempio avrebbero potuto calcolare quanti pazienti era necessario trattare per 2 anni per ottenere un beneficio espresso da una differenza del FEV₁ di 4.8%, differenza considerata per il calcolo del sample size), bensì solo in termini di significatività statistica (valore p). I pazienti che ricevono dornase alfa per 2 anni in media mantengono valori di FEV₁ sovrapponibili a quelli basali (variazione media dal basale di $+0.04\% \pm 0.8\%$), mentre quelli che ricevono placebo presentano una deflessione media dal basale di $-3.2\% \pm 0.8\%$, con beneficio assoluto per i pazienti trattati di $3.24\% \pm 1.2\%$. Il valore p è statisticamente significativo (0.006). Gli autori non specificano l'IC, che però è stato riportato dagli autori della Cochrane del 2007 (figura 3) [IC 1.03-5.45]. È un IC non molto ampio, quindi il risultato è attendibile e riproducibile, ma il suo limite inferiore (1.03) si estende fino in prossimità della linea di equivalenza, questo significa che l'effetto terapeutico potrebbe essere modesto. Ciò dimostra come la valutazione dell'IC in un RCT è fondamentale per capire i reali benefici del trattamento: nel lavoro di Quan valutando soltanto il valore p sembrerebbe che il dornase alfa sia molto efficace, valutando l'IC ci si rende conto che esso è in media efficace, ma in una non irrilevante percentuale di pazienti gli effetti possono essere

Figura 4: effetto del dornase alfa sul rischio di esacerbazione respiratoria (Jones AP et al. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. Cochrane Library 2007).



	esacerbazioni SI	esacerbazioni NO	totale
NON trattati (gruppo di controllo)	56	178	234
Trattati con dornase alfa	40	196	236
totale	96	374	470

Rischio nei non trattati = $56/234 = 24\%$ (IC 18.5% - 29.4%)
 Rischio nei trattati = $40/236 = 17\%$ (IC 12.2% - 21.7%)
 Riduzione assoluta del rischio = $24\% - 17\% = 7\%$
 Numero di soggetti da trattare per evitare un evento (NNT)
 = $1/0.07 = 14.3$ (IC da 7 a -334)

Tabella 1: calcolo del rischio di esacerbazione respiratoria nei non trattati rispetto ai trattati con dornase alfa utilizzando il cat-maker. L'ampio intervallo di confidenza (IC) rende l'NNT non riproducibile.

modesti. Altro end point secondario considerato nel lavoro è l'impatto della terapia sulle esacerbazioni respiratorie. Viene riportato il numero di trattati e controlli che hanno avuto almeno un'esacerbazione durante i due anni dello studio ($40/236 = 17\%$ dei trattati; $56/234 = 24\%$ dei controlli). Gli autori, aggiustando l'analisi per i fattori di confondimento, mettono in evidenza una riduzione relativa del rischio di esacerbazione nei trattati, rispetto ai controlli, del 34%, con rischio relativo pari a 0.66, IC al 95% 0.44-1.00, $p=0.048$, statisticamente significativo in quanto < 0.05 . Valutando l'IC si può osservare che il range non molto ampio indica che il risultato è riproducibile, ma, siccome il suo limite superiore raggiunge la linea di equivalenza (cioè 1), l'effetto terapeutico si può considerare di modesta entità (figura 4). Gli autori non esprimono il beneficio in termini assoluti e di NNT, che io ho calcolato attraverso il cat maker (tabella 1): la riduzione assoluta del rischio di esacerbazione nei trattati è del 7%; l'NNT (inverso della riduzione assoluta del rischio di

esacerbazione), che esprime il numero di soggetti da trattare per evitare un evento sfavorevole (esacerbazione) è 14 (cioè dovremmo trattare per 2 anni 14 pazienti per far sì che uno di loro non abbia esacerbazioni polmonari in tale periodo); però, essendo il suo IC molto ampio e con limite inferiore di segno negativo, possiamo concludere che l'NNT ottenuto non è riproducibile. Nella Cochrane, ma non direttamente nello studio di Quan, viene inoltre riportato anche il rischio relativo dei trattati di avere più di una esacerbazione durante il trial: RR 0.71 (IC da 0.49 a 1.02); anche in questo caso l'IC non molto ampio indica che il risultato è riproducibile, ma, raggiungendo il limite superiore dell'IC la linea di equivalenza, l'effetto terapeutico si può considerare di modica entità.

Una volta valutati in maniera critica i risultati dello studio, bisogna considerare la sua *generalizzabilità o validità esterna*, ossia la possibilità di riprodurre i risultati della ricerca in pazienti diversi da quelli in cui essa è stata condotta, e quindi di applicare i risultati ai nostri pazienti. Si parla di *effectiveness* per indicare la capacità dell'intervento di indurre benefici anche nella pratica clinica, in condizioni più complesse e non sperimentali. Poiché numerose variabili, talora imprevedibili, sono caratteristiche e specifiche del contesto in cui è praticato l'intervento, l'effectiveness si potrà valutare in maniera ottimale non mediante RCT, bensì attraverso *studi osservazionali di fase IV (post-marketing)*, che permettono la valutazione dell'efficacia di interventi già approvati, in setting più usuali e su un maggior numero di pazienti. Tali studi, se protratti nel tempo, possono essere molto utili anche nella valutazione dell'impatto dell'intervento su end point veri come la mortalità. Infine essi permettono anche di meglio valutare la sicurezza del trattamento, in quanto hanno maggiore probabilità di evidenziare effetti avversi anche rari, spesso non osservabili nel corso di RCT per il numero più limitato di soggetti inclusi e, a volte, per la breve durata o per l'esclusione di pazienti con condizioni che potrebbero aumentare il rischio di eventi avversi (malattie associate, trattamenti associati, etc.). Per valutare la validità esterna e l'applicabilità dei risultati di un RCT bisogna dare una risposta alle domande riportate nella tabella 2. Per questo tipo di valutazione è fondamentale che gli autori dello studio

- I risultati del trial sono concordanti con quelli di trial precedenti o, se non lo sono, può la discordanza essere spiegata (es. diverse caratteristiche dei pazienti, diverse modalità di somministrazione del trattamento etc.)? Se la discordanza non è spiegabile, il trattamento rimane in un'area grigia di incerta efficacia
- Se il trial mostra un risultato positivo del trattamento sperimentale: l'andamento dei controlli è simile a quello di serie di pazienti inclusi in studi di coorte o, se è diverso, può la discordanza essere spiegata? (in alcuni trial con risultati positivi poi smentiti da altri trial più ampi o più rigorosi il vantaggio apparente del trattamento sperimentale può esser dovuto ad un andamento inspiegabilmente sfavorevole nei controlli
- La descrizione dei pazienti che hanno ricavato un vantaggio dal trattamento sperimentale è abbastanza dettagliata perché si possa dedurre in quali pazienti il trattamento è utilmente applicabile? Se sì, hanno questi pazienti caratteristiche simili ai nostri?

Tabella 2: validità esterna e applicabilità degli RCT.

Table. Checklist of Items to Include When Reporting a Randomized Trial

Section and Topic	Item #	Descriptor
Title and Abstract	1	How participants were allocated to interventions (eg, "random allocation," "randomized," or "randomly assigned").
Introduction		
Background	2	Scientific background and explanation of rationale.
Methods		
Participants	3	Eligibility criteria for participants and the settings and locations where the data were collected.
Interventions	4	Precise details of the interventions intended for each group and how and when they were actually administered.
Objectives	5	Specific objectives and hypotheses.
Outcomes	6	Clearly defined primary and secondary outcome measures and, when applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors).
Sample size	7	How sample size was determined and, when applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules.
Randomization		
Sequence generation	8	Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification).
Allocation concealment	9	Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned.
Implementation	10	Who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to their groups.
Blinding (masking)	11	Whether or not participants, those administering the interventions, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment. If done, how the success of blinding was evaluated.
Statistical methods	12	Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s); methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.
Results		
Participant flow	13	Flow of participants through each stage (a diagram is strongly recommended). Specifically, for each group report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analyzed for the primary outcome. Describe protocol deviations from study as planned, together with reasons.
Recruitment	14	Dates defining the periods of recruitment and follow-up.
Baseline data	15	Baseline demographic and clinical characteristics of each group.
Numbers analyzed	16	Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was by "intention-to-treat." State the results in absolute numbers when feasible (eg, 10/20, not 50%).
Outcomes and estimation	17	For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group, and the estimated effect size and its precision (eg, 95% confidence interval).
Ancillary analyses	18	Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating those prespecified and those exploratory.
Adverse events	19	All important adverse events or side effects in each intervention group.
Comment		
Interpretation	20	Interpretation of the results, taking into account study hypotheses, sources of potential bias or imprecision, and the dangers associated with multiplicity of analyses and outcomes.
Generalizability	21	Generalizability (external validity) of the trial findings.
Overall evidence	22	General interpretation of the results in the context of current evidence.

Tabella 3: check-list con i requisiti standard essenziali per la presentazione di RCT contenuta nel CONSORT statement.

forniscano una sufficiente quantità di informazioni sia nella presentazione dei risultati che nella discussione. Ovviamente, la pubblicazione di una revisione sistematica (Cochrane), che mette insieme i risultati di RCT simili, è di notevole ausilio per capire bene la reale applicabilità del trattamento. Della Cochrane relativa all'utilizzo del dornase alfa in FC si

è discusso nel precedente numero della rivista. Viceversa, un'insufficiente quantità e qualità delle informazioni contenute negli articoli può non consentire al lettore una valutazione critica della validità dello studio, anche ai fini dell'applicabilità dei risultati alla propria pratica clinica. Per tale motivo nel 1996 un gruppo internazionale di epidemiologi clinici, statistici

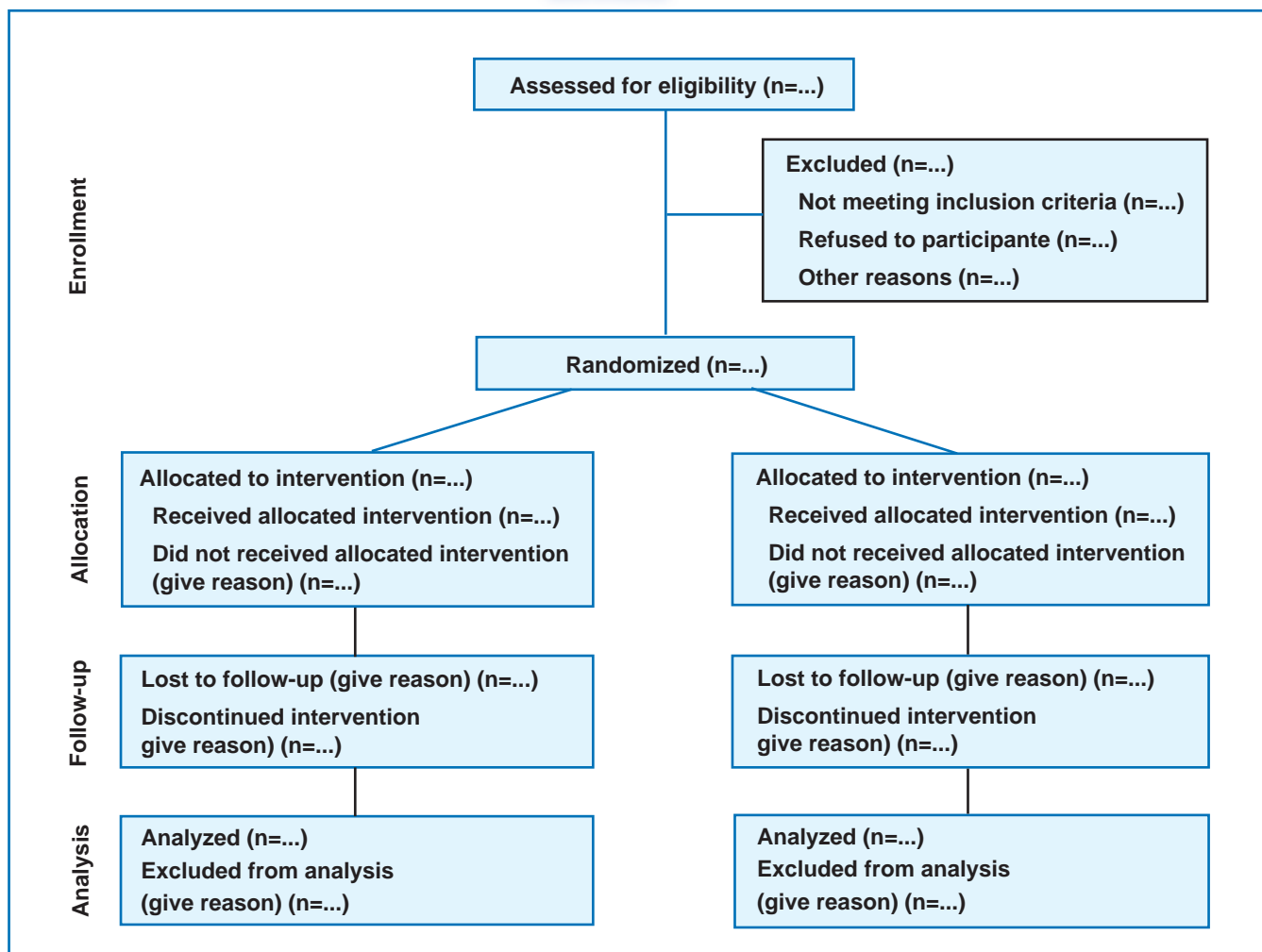


Figura 5: fasi di un RCT secondo quanto definito dal CONSORT statement.

ed editori ha elaborato le raccomandazioni racchiuse nel documento CONSORT, a cui si è accennato prima, allo scopo di assistere gli autori nella presentazione dei loro studi clinici, ma anche di assicurare al lettore le informazioni indispensabili per la valutazione e l'interpretazione dei risultati e per un giudizio sulla loro validità esterna e applicabilità. Il documento CONSORT (Moher et al. *Ann Intern Med* 2001; 134:657-662 e Moher et al. *JAMA* 2001; 285:1987-1991), ulteriormente revisionato nel 1999, comprende una check-list di 22 punti (tabella 3) che, dal titolo alla discussione, definiscono i requisiti

standard essenziali per la presentazione di RCT. Prevede, inoltre, un diagramma di flusso (figura 5) per documentare, in modo trasparente, la progressione dei soggetti inclusi nello studio attraverso le varie fasi della sperimentazione, a partire dall'arruolamento e fino al termine del loro coinvolgimento.

G. Vieni

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



a cura di: E. Baldo

“Digital life”: la tecnologia può cambiare la vita.

(La Vita Digitale di Vittorino Andreoli, editore Rizzoli, 2007)

Libro gradevole, che coinvolge a poco, a poco ma poi ti trascina fino alle pagine finali, piene del suo Autore, della sua vita, delle sue passioni ed anche dei suoi bilanci culturali ed umani. Dall'ultima pagina: “ho vagato per l'umanità legandomi all'uomo che soffre e solo a quello, e sono diventato psichiatra del dolore dei miei pazienti e del mio, sognando sempre la loro serenità e la mia. Sono un uomo che tiene in tasca un bellissimo telefonino e in questo momento suona, ma io non so se rispondere”. Duecentoventi pagine prima, il libro inizia ricordando che “il comportamento dell'uomo è la sintesi fra la propria biologia e l'ambiente” in cui opera e che “le modificazioni del gene sono possibili, ma accadono raramente rispetto alla più facile mutazione dell'ambiente esterno”. Così che “il mondo dentro di noi si forma in parte da quello fuori di noi e si giunge ad un punto in cui siamo mondo esterno interiorizzato” dove “le esperienze si fanno biologia”. Ne è esempio la relazione uomo - telefonino, all'interfaccia fra fascino della tecnologia e bisogno di relazione, di comunicazione e di appartenenza. L'uomo è ragione ed affettività, bisogno di comunicare, mentre il telefonino è protesi, strumento di comunicazione, ma per alcune sue funzioni è anche in grado di essere interlocutore in “una relazione che giunge talvolta alla follia, ed è difficile dire se è diventato matto l'uomo o il telefonino”. Il telefonino permette di “mostrarsi diversi, di presentarsi come si vorrebbe essere ma non si è” e diventa parte indispensabile “dell'uomo di superficie” in cui va sparendo l'interiorità e la stupidità diventa l'altra faccia della superficialità, senza rimorsi, morale o etica, senza principi. L'uomo, grazie al telefonino dotato di molte funzioni che si attivano premendo dei bottoni, vive in tempo reale, ma ha ammazzato l'immaginazione, per il tutto e subito, per il tempo fruibile attraverso uno strumento, che è diventato uno spartiacque nella storia dell'uomo: senza o con telefonino. Ma “l'uomo di superficie non sa nulla”

è “un vuoto, che ha però tutto a disposizione e quindi potenzialmente sa tutto” in un “delirio di onnipotenza”. Eppure l'uomo potrebbe essere protagonista anche delle tecnologie. Sulla “digital life” dovrebbe prevalere “l'human life”, “la vita che è più di un'azione, è più di una generazione, è più di ciò che si tocca e si fa”.

Ne abbiamo discusso con l'Autore, il dott. Vittorino Andreoli, psichiatra ed autore di molti altri libri e saggi di successo.

- *Il telefonino, ha scritto, aiuta a far credere di essere importanti o più importanti. Permette una menzogna terapeutica. Sembra quasi un buon placebo.*



Beh... nell'infanzia è uno strumento inutile e dannoso. I rapporti dei bambini non sono solo verbali ma mimici, corporei specie con la mamma. Per questa età direi che è molto peggio di un placebo, perché insegna a rinunciare a rapporti corporei diretti. Diverso è nell'adolescente in cui il bisogno di appartenenza al gruppo dei pari è molto forte. Diventa quasi un segnale di appartenenza e quindi di sicurezza. Nell'età adulta invece il telefonino sta diventando strumento simbolico, cioè una cosa di cui decorarsi, che certamente dà dei vantaggi, come la velocità di comunicazione, ma questi vantaggi si pagano con molte cose inutili e perdita di

tempo. Ecco farei questa tripartizione fra bambino, adolescente ed adulto. Bisogna poi considerare, per noi che ci occupiamo di patologia, il problema della dipendenza. Oggi in psichiatria si parla di dipendenza anche da telefonino, cioè di incapacità ad agire nel mondo senza quello strumento, come fosse la strumentazione di bordo di una barca. Si diventa dipendenti quando senza non si riesce a vivere. Si sostituisce il telefonino ai principi, che sono i veri strumenti di bordo. Per agire invece abbiamo sempre bisogno di principi.

- *Il telefonino permette quella che Lei ha chiamato doppiezza dell'uomo, capace di presentarsi diverso ai diversi interlocutori. Anche questo, se può aiutare l'equilibrio dei singoli, non è irrilevante...*

Certo, ma questo riguarda di più la parte del telefonino che si lega ad internet, che permette una fuga dalla realtà e quindi dal mondo concreto, per ripararsi in una "second life", uno spazio che non esiste, dove si ha l'impressione di stare meglio. Ma è solo una impressione, una manipolazione del mondo concreto. La cosa che poi internet permette è che se si ha davanti qualcosa di sgradevole cliccando si può uscire, mentre nella vita reale questo non è possibile. E' molto più difficile fuggire dalla realtà. Nella vita reale è importante saper interagire, sapersi adattare, affrontare la realtà e non scappare.

- *Lei ha scritto: "le tecnologie digitali, che io ammiro e di cui il telefonino è la sintesi straordinaria, se domineranno il mondo cancelleranno il pensiero e l'uomo perderà quella dote, espressione insigne dell'essere uomo". Questo pezzo trasuda amore per il pensiero, per i tempi del pensare, ma vi traspare anche un pessimismo di fondo, come se la partita fosse già persa. E' davvero così?*

Io sono un pessimista attivo, uno che considera che il mondo giovanile ed infantile sono inseriti in una realtà, una società molto complicate. Però sono attivo, cioè mi do da fare continuamente e temendo che le cose vadano male faccio di tutto perché invece vadano bene. Questa è la posizione del pessimista attivo: vedendo che ci sono grossi pericoli fa di tutto perché vengano evitati. Ma i pericoli ci sono... certamente.

- *Nel suo libro c'è una affermazione che mi ha colpito. " la felicità: ecco il riferimento, non la libertà". Mi piacerebbe commentarla.*

Si può considerare l'esempio dell'amore, che non è solo l'amore di coppia ma anche quello per i figli, per gli altri, la solidarietà. L'amore che è il momento in cui ci si sente bene, gioiosi, non è certo all'insegna della libertà. Uno anzi tende a fare quello che vuole l'altra e viceversa. Allora mi pare più importante la relazione con gli altri, che la libertà astratta che spinge all'egocentrismo. Insomma la serenità, la felicità non sono parallele alla libertà. La libertà è all'insegna dell'io, dell'egoismo. Invece la felicità dipende sempre anche dagli altri e quindi si lega al noi.

- *Mi pare rilevante questo aspetto, perché viviamo in una società piena di io, mentre anche le tracce che trovo più leggibili nel tempo, da una generazione all'altra, mi sembrano legate ad*

una dimensione più collettiva, alla dimensione del noi appunto...

Certo, bisogna cominciare a coniugare di più il noi, perché è nel noi che è possibile la serenità, non nell'io. Nell'io caso mai c'è solo un'anomala percezione del potere.

- *Lei ha dedicato molte pagine " all'uomo di superficie " ed al rapporto con il suo telefonino. L'uomo del sembrare per il quale l'abbigliamento ha una grande importanza, che frequenta le cliniche che si occupano della superficie del corpo, cure di cui parla volentieri, mentre tiene nascosti i ricoveri in ospedale, luoghi per gli organi che non si vedono. Noi ci occupiamo di fibrosi cistica e di malattie croniche e di adolescenti che spesso non accettano di curarsi, si vergognano di dover prendere medicine e in definitiva non accettano la malattia. Cosa direbbe ad un adolescente che ha smesso di curarsi?*

Che dentro di noi, anche dentro la nostra mente c'è una grande ricchezza da scoprire, mentre la superficie ci rende banali, non ci permette di scoprirci, di scoprire la nostra identità. La malattia sovente è parte di quella interiorità. Se la si scopre e la si ammette si riesce anche a curarsi meglio e a renderla, in qualche modo, parte della nostra identità. Vede, l'espressione bella è la gioia. La gioia può essere anche pianto di gioia, la gioia può essere mescolata al dolore, mentre tutto quello che è superficie è solo o bello o brutto. I tuoi polmoni non sono né belli , né brutti, sono una parte importante di Te.

- *Un'ultima domanda sulla relazione fra la tecnologia ed il bisogno di relazione. Se la vita dell'uomo è mutata dagli oggetti e dalla tecnologia, mi pare ci sia da meditare anche per chi cura gli altri. Conta di più il rapporto con il paziente o la proposta terapeutico-tecnologica al paziente?*

Certamente è importante il rapporto con il medico e la fiducia che rendono possibili anche risposte terapeutiche adeguate, ma senza le prime le seconde valgono poco o niente.

E. Baldo

U.O. di Pediatria e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica,
Ospedale di Rovereto (Trento)
(ermannobaldo@tin.it)

Eventi 2010

AGGIORNATI AL 22-12-2009



VI Meeting Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Roma, 15 - 17 aprile 2010



XVI Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

VI Congresso Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Rimini, 18-21 novembre 2010

CORSO ITINERANTE

*COME E QUANDO LA MICROBIOLOGIA E' DI SUPPORTO AL CLINICO
NELLA CURA DEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA*



NAPOLI, 18 - 19 febbraio 2010

Aula grande Edificio n° I Policlinico Federico II Via Pansini 5, 80131 Napoli



PALERMO, 22-23 aprile 2010

ISMETT , Istituto Mediterraneo per i trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione
Via Ernesto Tricomi I - 90127 Palermo



TRIESTE, 6 - 7 maggio 2010

Aula SCU Igiene e Medicina Preventiva IRCCS Burlo Garofolo Via dell'Istria 65, 34137
Trieste

COME E QUANDO LA MICROBIOLOGIA È DI SUPPORTO AL CLINICO NELLA CURA DEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA

NAPOLI, 18 - 19 febbraio 2010

Aula grande Edificio n°1 Policlinico Federico II Via Pansini 5, 80131 Napoli

18 FEBBRAIO

Mattina (9.00-13.30)

Benvenuto ai partecipanti

Fabio Rossano

Moderatori:

Fabio Rossano, Mariassunta Del Pezzo

9.20 – 10.00 **Le richieste del clinico al laboratorio di microbiologia: come migliorare il dialogo**
Valeria Raia

10.00 – 10.40 **Gestione microbiologica del polmone suppurativo**
Flavio Favari

10.40 – 11.00 Coffee Break

Significato clinico, epidemiologia, identificazione e sensibilità agli antibiotici di (*Burkholderia cepacia complex*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*)

11.00 – 11.40 ***Burkholderia cepacia complex***
Stefania Stefani

11.40 – 12.20 ***Pseudomonas aeruginosa***
Graziana Manno

12.20 – 13.00 ***Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans***
Ersilia Fiscarelli

13.00 – 13.30 Discussione

Pomeriggio (14.30 – 18.00)

Esercitazione pratica, a numero chiuso dedicata ai microbiologi

Evidenziazione delle criticità tecniche relative ai temi trattati nella mattinata

Discussione interattiva

19 FEBBRAIO

Mattina (9.00-13.00)

Significato clinico, epidemiologia, identificazione e sensibilità agli antibiotici di (*Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium abscessus*, Microrganismi non fermentanti di difficile identificazione, Funghi filamentosi)

9.00 – 9.40 ***Staphylococcus aureus***
Silvia Campana

9.40 – 10.20 ***Mycobacterium abscessus***
Lisa Cariani

10.20 – 11.00 **Microrganismi non fermentanti di difficile identificazione**
Priscilla Cocchi

11.00 – 11.20 Coffee Break

11.20 – 12.00 **Funghi filamentosi**
Esther Manso

12.00 – 12.40 **Il Controllo di Qualità Interno in Fibrosi Cistica**
Maria Laura Garlaschi

12.40 – 13.00 Discussione

Pomeriggio (14.00 – 17.30)

Esercitazione pratica, a numero chiuso dedicata ai microbiologi

Evidenziazione delle criticità tecniche relative ai temi trattati nella mattinata

Discussione interattiva

Test e chiusura del corso

Per ulteriori informazioni www.eac.it/mfc2010.htm

Con il Patrocinio di:



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, poichè 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: broncospasma, 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.