

# 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? (seconda parte)**

### Dibattito pro/con

**Ritieni appropriato ed utile utilizzare cicli antibiotici ev. programmati nell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*? Se sì, in quali situazioni e/o in quali pazienti?**

### Saper fare

**Come interpretare la radiografia del torace per documentare l'evoluzione e le complicanze della malattia polmonare della fibrosi cistica**

### Casi clinici

### Bioetica

**Le priorità della ricerca: è utile avere a disposizione almeno sei antibiotici da somministrare per via inalatoria?**

### Medicina delle evidenze

**Aztreonam lisina per aerosol nel trattamento della colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti affetti da fibrosi cistica  
Parte I**

### Novità della SIFC

**Area tematica di "Malattia Respiratoria": le idee sul tappeto**

### Medicina, cultura ed arte

**Arte e medicina nella Vienna fin-de-siecle**





# Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

*in questo numero*

## Editoriale

**Imaging dei polmoni nella fibrosi cistica tra ricerca e prassi**

G. Morana, S. Bertolo, Treviso

Pag. 3

## Opinioni

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

**Il disagio emotivo del paziente e della sua famiglia: un problema di chi? (seconda parte)**

Pag. 8

## Dibattito pro/con

**Ritieni appropriato ed utile utilizzare cicli antibiotici ev. programmati nell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*? Se sì, in quali situazioni e/o in quali pazienti?**

Pag. 10

D. Costantini, Milano

R. Gagliardini, N. Cirilli, L. De Cristoforo, Ancona

## Saper fare

**Come interpretare la radiografia del torace per documentare l'evoluzione e le complicanze della malattia polmonare della fibrosi cistica**

Pag. 15

G. Mastella, Verona - C. Braggion, Firenze

## Casi clinici

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

### Caso 5

Pag. 23

## Bioetica

A cura di P. Funghi

**Le priorità della ricerca: è utile avere a disposizione almeno sei antibiotici da somministrare per via inalatoria?**

Pag. 24

*Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto il medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato le sue riflessioni (Dr. R. R.), due medici specialisti di fibrosi cistica (D. Salvatore, Potenza – G. Vieni, Messina), un ricercatore (L. Galiotta), due rappresentanti di istituzioni laiche onlus (G. Mastella, Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica – F. Berti, Lega Italiana per la Fibrosi Cistica) e la bioeticista (Dr.ssa P. Funghi).*

## Medicina delle evidenze

A cura di G. Vieni

**Aztreonam lisina per aerosol nel trattamento della colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti affetti da fibrosi cistica – Parte I**

Pag. 31

## Novità della SIFC

**Area tematica di “Malattia Respiratoria”: le idee sul tappeto**

U. Pradal, Verona

Pag. 33

## Medicina, cultura ed arte

**Arte e medicina nella Vienna fin-de-siecle**

M. Conese, Foggia

Pag. 34

# Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

## Direttore Editoriale

Cesare Braggion

## Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Lorella Bergamin

Massimo Conese

Vincenzo Carnovale

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](mailto:sifc@sifc.it); [segreteria@sifc.it](mailto: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](mailto: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





## Imaging dei polmoni nella Fibrosi Cistica tra ricerca e prassi

La diagnosi precoce ed il follow-up delle infezioni nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica sono di importanza cruciale al fine di impostare un'adeguata terapia e permettere un miglior outcome per il paziente. A questo scopo, le tecniche di imaging radiologico svolgono un ruolo fondamentale e, integrate alle informazioni cliniche, permettono di valutare l'estensione della malattia, la sua storia naturale e l'effetto della terapia.

Nel passato l'interesse è stato focalizzato sull'aspetto morfologico della malattia, valutato attraverso la radiografia standard del torace e la tomografia computerizzata (TC), considerata gold standard per lo studio morfologico del parenchima polmonare; negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di nuove tecniche di risonanza magnetica (RM), è diventato possibile anche lo studio funzionale del polmone, fin'ora dominio della medicina nucleare.

La radiografia del torace, grazie al naturale contrasto tra l'aria e le vie aeree e la relativa bassa dose di radiazioni, costituisce la prima indagine effettuata nei pazienti con FC. I pazienti più piccoli vengono studiati in posizione supina, mentre quelli più grandi e cooperanti, in stazione eretta; l'uso della radiografia in proiezione laterale non è necessaria nei pazienti pediatrici e viene riservata a particolari situazioni cliniche, in caso di dubbio. I principali segni visibili alla radiografia del torace sono l'iperinflazione polmonare, dovuta all'ostruzione delle piccole vie aeree con conseguente intrappolamento aereo e l'ispessimento parietale dei bronchi principali.

Rispetto alla radiografia standard, l'imaging TC con tecnica ad alta risoluzione (HRCT) risulta più sensibile, permettendo di individuare anomalie anche quando la radiografia risulta normale; la TC fornisce immagini con una risoluzione spaziale submillimetrica e si è dimostrata più sensibile dei test di funzionalità respiratoria nell'individuare le fasi precoci della malattia. Anche in TC, l'aria contenuta nel polmone è sfruttata come contrasto intrinseco naturale, in quanto qualsiasi patologia polmonare causa un'alterazione della densità del parenchima (che aumenta nelle malattie interstiziali e alveolari e diminuisce nelle malattie croniche delle vie aeree). Inoltre, paragonando scansioni in fase inspiratoria ed espiratoria, è possibile individuare e distinguere le aree di ipoventilazione dovute a un'ostruzione espiratoria (air trapping) e le aree di alterata perfusione da vasocostrizione ipossica (perfusione a mosaico).

Il principale ostacolo all'uso di questa tecnica, soprattutto nei pazienti pediatrici, rimane l'esposizione alle radiazioni ionizzanti: questo limita l'utilizzo della TC nei controlli routinari, necessari in questa patologia.

La RM offre la possibilità di studiare il parenchima polmonare senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, fornendo quindi la possibilità di eseguire controlli ripetuti e ravvicinati senza il

rischio legato alla esposizione radiante. Nonostante questo la RM è stata fin'ora poco utilizzata per lo studio del polmone per una serie di limiti intrinseci alla tecnica:

- la qualità del segnale e quindi dell'immagine ottenuti con la RM dipendono dalla densità dei protoni nel tessuto analizzato: il polmone ha una bassa densità fisica e quindi una bassa densità di protoni, perciò il segnale generato risulta basso;
- inoltre la RM è suscettibile agli artefatti dovuti alle multiple interfacce aria-tessuto del polmone, facendo sì che il poco segnale generato decada rapidamente cosicché tipicamente il polmone appare nero;
- infine, gli artefatti legati al battito cardiaco e ai movimenti respiratori costituiscono ulteriore causa di riduzione del segnale.

Negli ultimi anni sono state sviluppate numerose strategie allo scopo di superare le difficoltà intrinseche della RM polmonare (immagini con respiro trattenuto, immagini ottenute solo in fase di espirio grazie al trigger respiratorio, utilizzo di mezzo di contrasto endovenoso o per via inalatoria), e di ottenere informazioni su particolari caratteristiche strutturali del tessuto (presenza di acqua libera o meno), permettendo un significativo miglioramento della risoluzione spaziale, temporale e di contrasto.

Ambedue le tecniche di imaging (TC, RM) sono in grado di valutare le alterazioni morfologiche della malattia, anche se la risoluzione spaziale della RM rimane chiaramente inferiore rispetto a quella della TC. Tuttavia la RM ha il vantaggio di fornire informazioni funzionali sul polmone, che possono compensare la minor risoluzione spaziale ed offrire informazioni complementari.

Le principali alterazioni morfologiche valutabili con le tecniche di imaging e la differenza tra i dati forniti da TC e RM sono rappresentate da:

- **Ispessimento della parete bronchiale:** l'ispessimento parietale in genere è più evidente della dilatazione del bronco stesso nei pazienti con malattia in fase precoce e può essere riscontrato indipendentemente dalla presenza o meno della bronchiectasia, in quanto l'ispessimento parietale riflette un processo flogistico e quindi precede lo sfiancamento della parete del bronco stesso con successiva dilatazione. La possibilità di visualizzazione dipende



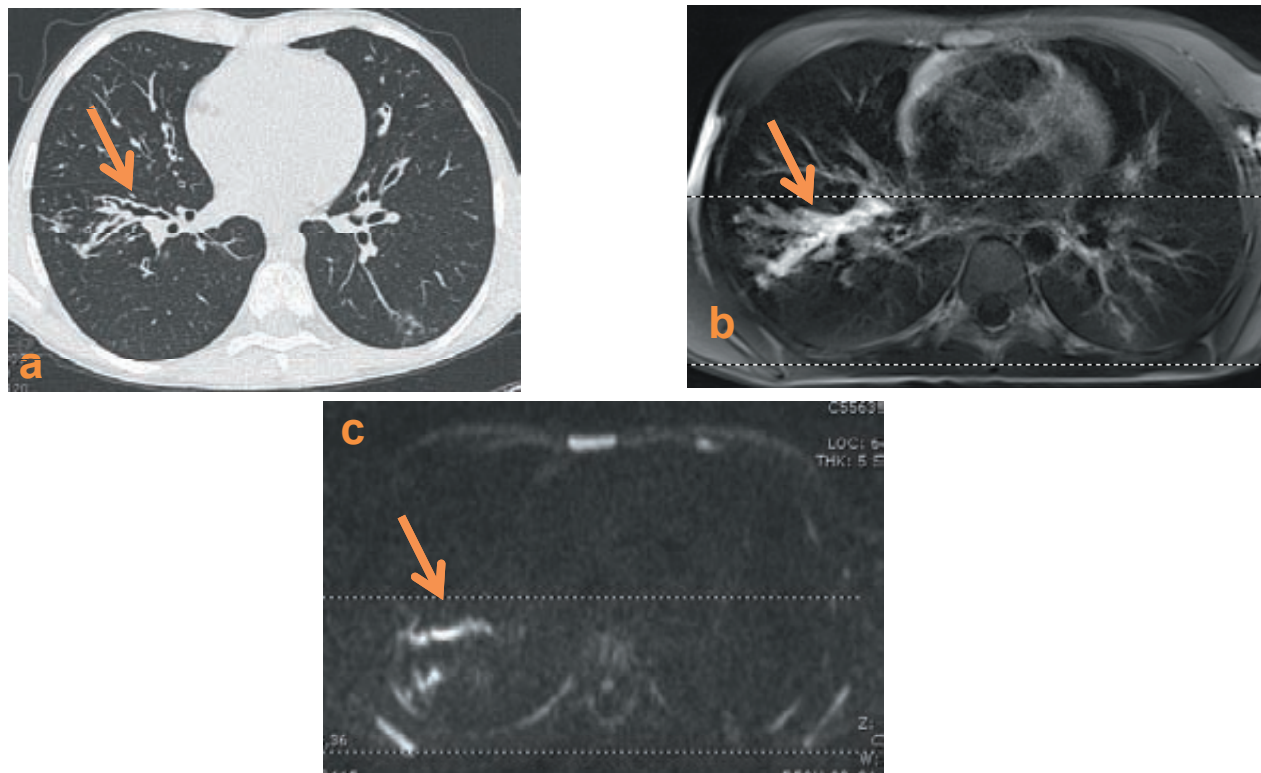
dal diametro del bronco, dallo spessore della parete e dal segnale della parete stessa. Nello studio RM del polmone sano, è possibile valutare solo i bronchi lobari e alcuni bronchi segmentari (a differenza della TC che identifica bene i bronchi fino all'ottava generazione); nei pazienti con FC, l'ispessimento delle pareti delle piccole vie aeree, fa sì che possano essere visualizzate anche nella periferia del polmone. Inoltre, mediante l'utilizzo di sequenze T2-w, T1-w dopo contrasto e di sequenze in diffusione, è possibile correlare una maggior intensità di segnale di alcune pareti bronchiali rispetto ad altre, alla presenza di fenomeni flogistici in atto (FIG 1 a, b, c).

- **Bronchiectasie:** le bronchiectasie centrali si individuano bene in RM come in TC indipendentemente dallo spessore e dall'intensità di segnale, grazie al normale spessore della parete stessa; i bronchi periferici invece, a partire dalla 3°-4° generazione, sono visibili in RM solo quando presentano pareti ispessite o lume ripieno di muco.
- **Impatto mucoide:** se interessa le piccole vie aeree periferiche si ha il tipico aspetto di "tree in bud". In TC il muco non può essere distinto dall'ispessimento flogistico della parete bronchiale, perché muco e tessuti molli hanno la stessa densità. La presenza di muco nel lume bronchiale si distingue molto bene in RM grazie all'elevata intensità di segnale legata alla presenza di un'alta concentrazione di protoni; inoltre il muco non mostra enhancement dopo contrasto. Infine, mediante sequenze sensibili alla libertà di movimento dell'acqua contenuta nei tessuti (sequenze

in diffusione), può essere possibile distinguere le aree di consolidamento parenchimale in cui vi sono fenomeni flogistici in atto rispetto a semplici tappi di muco che ostruiscono le vie aeree.

- **Aspetto a mosaico del parenchima polmonare, con alternanza di aree normodiafane ad aree ipodiafane:** può essere dovuto ad air trapping (deficit di ventilazione) o a ipoperfusione polmonare (FIG 2 a, b).

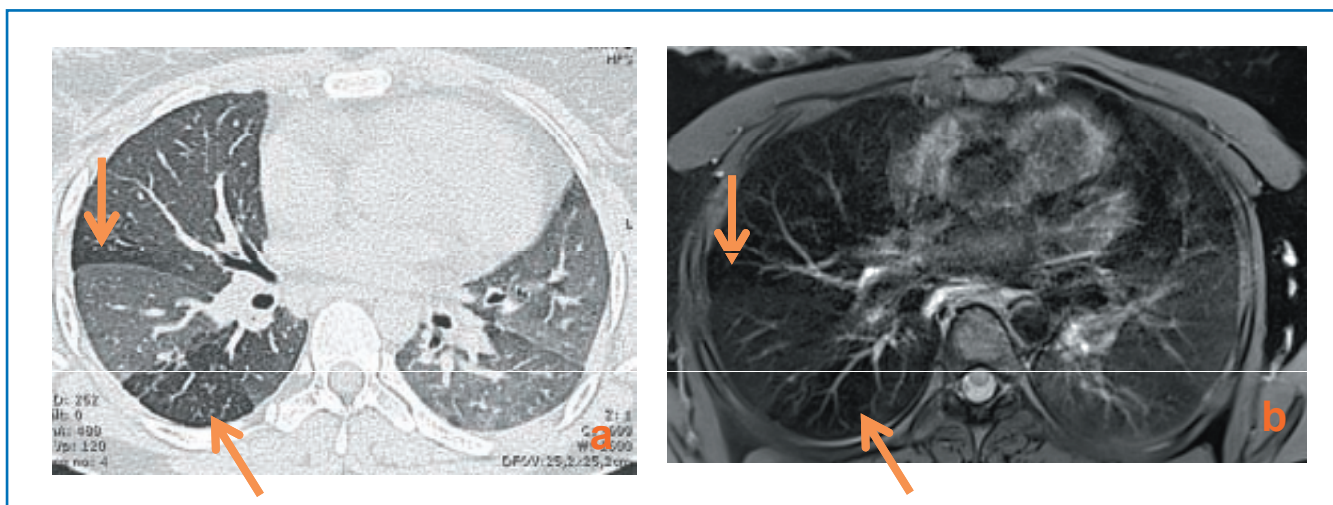
**Lo studio della ventilazione polmonare,** individuando zone ipoventilate può risolvere/ridurre il problema mediante una terapia mirata. In TC con le scansioni in espirio le zone di air trapping non cambiano di volume e quindi di densità in maniera significativa. In RM, le zone di air trapping, sebbene meno facilmente visibili perché anche il normale parenchima polmonare ha un basso segnale, sono tuttavia apprezzabili come aree di ulteriormente ridotto segnale (FIG 2 b), anche in funzione del tipo di acquisizione, che in RM per la sincronizzazione in espirio del respiro con la acquisizione delle immagini, rende più semplice la distinzione fra air trapping ed ipoperfusione. Ulteriori informazioni possono essere acquisite mediante lo studio della ventilazione polmonare attraverso l'inalazione di ossigeno al 100%, che ha elevato segnale nelle sequenze T1 pesate per effetto paramagnetico. Sebbene l'ossigeno sia una molecola dotata di scarso effetto paramagnetico (e quindi dotata di poco segnale), quando viene inalato ad alte concentrazioni il suo effetto nel polmone è significativo grazie all'enorme



**Figura 1.** Immagini assiali TC e RM dopo "fat-sat" e "diffusion" in un ragazzo di 13 anni con fibrosi cistica. Nelle immagini **a)** e **b)** si apprezzano piccoli depositi di muco. Nelle immagini **c)** l'area corrispondente appare iperintensa, indicando la presenza di fenomeni di flogosi attiva.

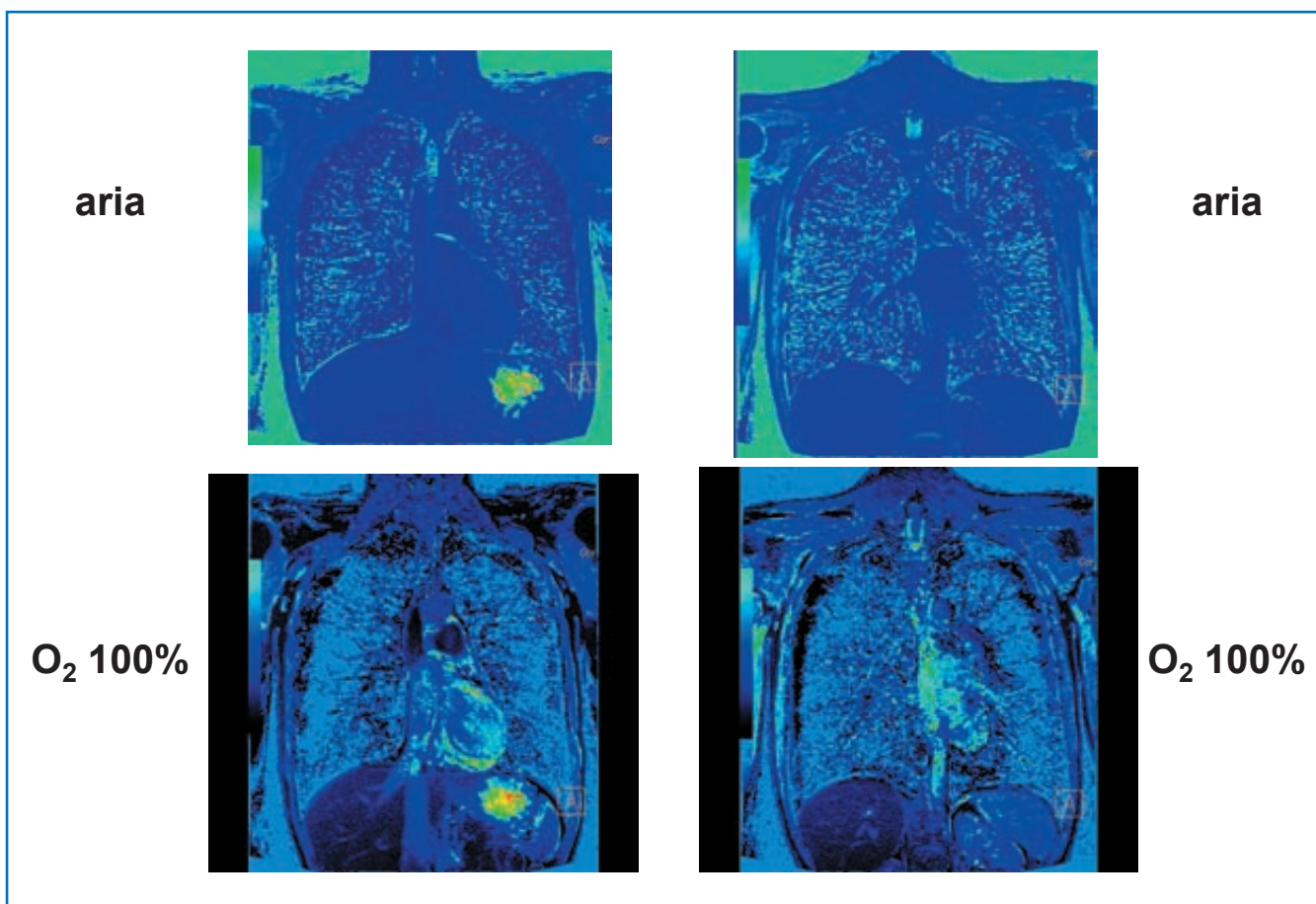
**Figura 2.** Immagine TC in espirio (a) e corrispondente immagine RM “dp” (b).

In a) ci sono aree ipodense (più scure) che non si vedono nella fase di inspirio e corrispondono alle zone dove si verifica intrappolamento aereo. In b) le stesse zone appaiono ipointense per la rarefazione di protoni dovuta alla presenza di maggior contenuto aereo.



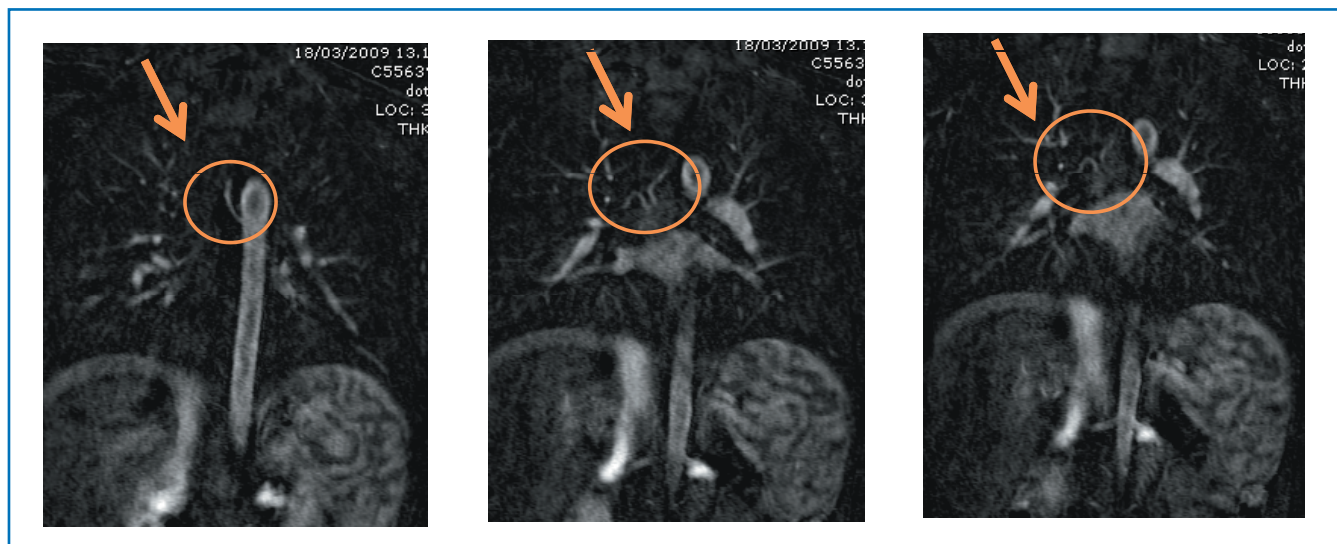
superficie in cui si distribuisce: esso determina una aumento di segnale dose-dipendente, utilizzabile per valutare la distribuzione delle ventilazione. Si è visto infatti che dopo inalazione di ossigeno ad alta concentrazione, una normale ventilazione corrisponde ad una distribuzione omogenea dell'intensità di segnale negli spazi aerei, mentre nei pazienti con FC si ha una distribuzione del segnale disomogenea, do-

vuta a una distribuzione disomogenea dell'ossigeno a causa di un'alterata ventilazione polmonare. Queste informazioni vengono ottenute sottraendo le sequenze eseguite dopo inalazione di aria ambiente a quelle ottenute dopo inalazione di ossigeno al 100%, con un aumento del segnale di circa il 15%. Una delle maggiori difficoltà sta nella piccola differenza di segnale del parenchima polmonare nelle due



**Figura 3.** Immagini RM coronali dopo inalazione di aria ambiente (O<sub>2</sub> al 21%) e O<sub>2</sub> al 100%. L'inalazione di alte concentrazioni di O<sub>2</sub> abbassa il tempo T1 dei tessuti facendo sì che aumenti il loro segnale. In questo caso si tratta di un paziente sano, dove la distribuzione è omogenea; nei pazienti con difetti di ventilazione, la disomogeneità del segnale correla con il danno polmonare.





**Figura 4.** Studio 4. della perfusione polmonare con immagini RM coronali. Si apprezza l'ipertrofia dell'arteria bronchiale per il lobo inferiore dx (LID), sede di area di consolidazione parenchimale con bronchiectasie ripiene di muco (l'area rifornita dal circolo sistemico corrisponde alla zona del LID apprezzabile nelle immagini TC e RM assiali, evidenziate nella Figura 2).

serie di immagini (ad aria ambiente, cioè ossigeno al 21% e dopo inalazione di ossigeno al 100%): la possibilità di individuare le zone di ventilazione compromessa richiede l'utilizzo di adeguati algoritmi di studio nella fase di postprocessing. Nonostante questo, lo studio della ventilazione mediante RM rimane sicuramente una prospettiva molto attraente se paragonata agli studi di medicina nucleare, in quanto non richiede particolari equipaggiamenti (se non una mascherina per l'ossigeno), nè la somministrazione endovenosa di ulteriore mezzo di contrasto, a fronte dell'inalazione di sostanze radioattive (FIG 3 a, b, c, d).

**Lo studio della perfusione polmonare** è importante in questi pazienti dove, nelle fasi avanzate della malattia si assiste a una vasocostrizione ipossica delle zone dove vi sia un'alterata ventilazione a causa dei danni alle vie aeree causati da ripetuti fenomeni flogistici. Lo studio della perfusione polmonare appare utile nella valutazione della severità della malattia: si è visto che i difetti di perfusione correlano con il grado di distruzione tissutale e si ritiene che la reversibilità di tali difetti dopo terapia possa permettere di distinguere zone con danno reversibile da quelle con alterazioni irreversibili. In TC con le scansioni in espirio nelle zone ipoperfuse la densità aumenta per la riduzione volumetrica dell'aria che causa un maggiore affastellamento delle strutture vascolari, le principali responsabili della densità polmonare in TC. In RM le zone invece di ipoperfusione non sono visibili nelle sequenze eseguite di routine per lo studio del polmone; per contro dopo somministrazione di mezzo di contrasto per via endovenosa appaiono chiaramente riconoscibili come aree di ridotta vascolarizzazione mediante l'utilizzo di sequenza angiografiche ad elevata risoluzione spaziale e temporale. Con tali tecniche inoltre è possibile individuare la presenza di arterie bronchiali ipertrofiche, che vicariano le zone dove la perfusione da parte del circolo polmonare è compromessa, individuando quei pazienti in cui il follow up va mirato in modo da evitare gli effetti, a volte disastrosi, della rottura endobronchiale di queste struttu-

re vascolari a seguito dei continui eventi flogistici (FIG 4).

Lo studio della ventilazione e della perfusione polmonare ottenuti rispettivamente mediante inalazione di ossigeno e somministrazione endovena di mezzo di contrasto, sono due aspetti che, insieme allo studio delle aree di flogosi attiva mediante sequenze in diffusione, costituiscono il notevole vantaggio della RM rispetto alla TC: la possibilità di ottenere informazioni funzionali sul polmone, aspetto fin'ora valutabile solo attraverso la medicina nucleare, con l'utilizzo di sostanze radioattive e una conseguente notevole esposizione per il paziente.

L'imaging RM è quindi notevolmente migliorato negli ultimi anni, arrivando a individuare molte delle alterazioni parenchimali polmonari tipiche dei pazienti con FC visibili prima solo con la TC, col vantaggio di non utilizzare radiazione ionizzanti, caratteristica che la rende adatta all'utilizzo nella popolazione pediatrica e nel follow up della patologia; a questo vantaggio si unisce la possibilità di ottenere la valutazione di alcuni elementi della funzionalità polmonare. Resta da comprendere il peso prevalente tra il miglior dettaglio morfologico dell'imaging TC e l'importanza delle informazioni funzionali fornite dall'imaging RM nella valutazione della severità e della progressione della malattia. E' probabile che la TC possa meglio rispondere a certi quesiti e la RM ad altri e che la correlazione tra le informazioni ottenute con entrambe le modalità e quelle fornite dai test clinici di funzionalità permetta di chiarire la relazione tra le anomalie strutturali e funzionali che caratterizzano le alterazioni polmonari caratteristiche di questa patologia.

I propositi per il futuro comprendono quindi un miglioramento della tecnica RM soprattutto per quanto riguarda gli studi funzionali e la comprensione del significato di tali informazioni in relazione alle scelte terapeutiche ed all'outcome del paziente.

**Giovanni Morana, Silvia Bertolo**

Radiologia Diagnostica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso  
([gmorana@ulss.tv.it](mailto:gmorana@ulss.tv.it))



**Riferimenti bibliografici:**

- U.G. Rossi, C.M. Owens. The radiology of chronic lung disease in children. *Arch Dis Child* 2005; 90:601-607
- T.A. Altes, M. Eichinger, M. Puderbach. Magnetic Resonance Imaging of the lung in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:321-327
- H.U. Kauczor, A. Hanke, EJR van Beck. Assessment of lung ventilation by MR imaging: current status and future perspective. *Eur Radiol* 2002; 12:1962-1970
- M. Puderbach, M. Eichinger, J. Gahr, S. Ley. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol* 2007; 17:716-724
- A. Stadler, L. Stiebellehner, P.M. Jakob, J. Arnold. Quantitative and O2 enhanced MRI of the pathologic lung: finding in emphysema, fibrosis and cystic fibrosis. *Int J Biomed Imag* 2007; Art ID 23624
- H.U. Kauczor, K-F Kreitner. Contrast-enhanced MRI of the lung. *Eur J Rad* 2000; 34:196-207
- M. Puderbach, M. Eichinger, J.H. Haeselbarth, S. Ley. Assessment of morphologic MRI pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients, in comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Rad* 2007; 42:715-725
- W. Hirsch, I. Sorge, S. Krohmer, D. Weber, K. Meier, H. Till. MRI of the lungs in children. *Eur J Rad* 2008; 68:278-288
- A. Anjorin, H. Schmidt, H-G Posselt, C. Smaczny. Comparative evaluation of chest radiography, low-field MRI, the Shwachman-Kulczycki score and pulmonary function test in patients with cystic fibrosis. *Eur J Rad* 2008; 18:1153-1161
- P.M. Jakob, T. Wang, G. Schultz, H. Hebestreit. Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T1 imaging in patients with cystic fibrosis. *Magnetic Reson Med* 2004; 51:1009-1018
- Q. Chen, P.M. Jakob, M.A. Griswold, D.L. Lein, H. Hatbu, R. Edelman. Oxygen enhanced MR ventilation imaging of the lung. *Magnetic Reson Mat in Phy, Bio and Med* 1998; 7:153-161
- R. Edelman, H. Hatabu, E. Tadamura. Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nature Medicine* 1996; 2:1236-1239
- R.M. Shah, W. Sexauer, B.J. Ostrum, S.B. Fiel, A.C. Friedman. High resolution CT in the acute exacerbations of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *Am J Roentgenol* 1997; 169:375-380

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: dopo le interviste degli operatori del Centro Adulti di Napoli e della Sezione Pediatrica del Centro di Verona, riportate nel numero precedente di Orizzonti FC, abbiamo riproposto delle domande ad un medico del Centro FC di Palermo e di Roma.*

### 1) Quali comportamenti possono essere collegati ad un vissuto depressivo? In quali casi o situazioni ti sembra opportuno prescrivere farmaci specifici?

La presa in carico globale del paziente cronico molto spesso ci pone di fronte a comportamenti che fanno ipotizzare la comparsa di sintomi depressivi. Quasi sempre coincidono nel paziente adulto con la consapevolezza di una condizione di aggravamento della malattia che condiziona una ulteriore limitazione delle proprie capacità individuali e della propria autonomia, oltre i limiti che la malattia stessa già impone. Ne è un esempio la comunicazione della condizione di "ossigeno dipendenza" o la necessità di ricorrere a soluzioni nutrizionali invasive come la nutrizione notturna attraverso Peg. E' questo il momento in cui la malattia ti mostra tutta la sua crudeltà e la sua capacità di vincere sul tuo desiderio di vivere una vita solo apparentemente uguale a quella degli altri.

In queste situazioni spesso si assiste ad una riduzione della compliance terapeutica che è motivata dalla consapevolezza che "tanto è tutto inutile"; inoltre si assiste ad un cambiamento delle abitudini di vita che va dalla rinuncia ad uscire per incontrare gli amici alla rinuncia a coltivare un legame sentimentale. Qualche volta i familiari raccontano di atteggiamenti di inspiegabile aggressività verso componenti della famiglia, che fino a poco tempo prima erano di sostegno oppure una chiusura in sé stessi e quasi sempre compare l'insonnia notturna.

In tali situazioni penso sia sempre indispensabile il supporto di uno psicologo che non necessariamente deve coincidere con quello del centro ( può essere importante la ricerca di un supporto psicologico sul territorio) ma è altrettanto importante la prescrizione di farmaci ansiolitici che aiutino

a limitare tale condizione di sofferenza. **(Dr.ssa M. Collura, Palermo)**

I nostri pazienti con malattia conclamata presentano spesso uno stato di "vita-non vita", priva di amicizie e di tutta quella sequenza di eventi comuni quali un lavoro gratificante, trovare un compagno/a, un matrimonio, la nascita di un figlio; prevalgono spesso nella loro esistenza pensieri di morte, magari la morte di un amico/a affetto o addirittura di un fratello o sorella e la sensazione di una profonda solitudine. Può instaurarsi facilmente la sensazione di "non farcela" e allora il paziente esprime uno scarso desiderio di combattere la malattia, non intravede possibilità di recupero e prevale la perdita di fiducia nei medici e nelle cure, con scarsa compliance alle stesse.

Mi sembra opportuno ricorrere a terapie specifiche quando il paziente, nonostante un adeguato supporto psicologico, non riesce a uscire dalla sua profonda condizione di disagio e questo si ripercuote sulla aderenza alle cure, aggravando così il suo stato di salute ed instaurando un circolo vizioso da cui poi è difficile uscire. **(Dr.ssa M. Rolla, Roma)**

### 2) Hai consuetudine con la prescrizione di farmaci ansiolitici e farmaci antidepressivi sia durante il ricovero che a domicilio? Pensi che sia di tua competenza?

Nella nostra esperienza c'è consuetudine con la prescrizione di farmaci ansiolitici e/o antidepressivi, ma sempre con il supporto del medico specialista che prende le opportune decisioni sia sul tipo di molecola che sul dosaggio. Di solito

questo avviene durante il ricovero ed alla dimissione il farmaco viene prescritto a domicilio soprattutto se ci si rende conto che il paziente ne ha tratto beneficio. La prosecuzione della terapia avviene quasi sempre sotto lo stretto controllo e la supervisione dello specialista; non ritengo infatti che tale pratica possa essere gestita da operatori che non abbiano sufficiente esperienza con tale classi di farmaci. **(Dr.ssa M. Collura, Palermo)**

Ritengo che la prescrizione di farmaci specifici sia di competenza dello specialista, soprattutto nelle forme depressive, che presentano svariate “sfaccettature” cliniche e comportamentali (depressione endogena o esogena, distimia ciclica...), che potrei non riconoscere e in cui la somministrazione di una molecola sbagliata può portare non solo ad assenza di risultati ma a gravi conseguenze.

Ritengo però necessaria la collaborazione con lo specialista da parte del medico del Centro che conosce il vissuto del paziente, la sua storia personale e familiare, il suo stato di malattia. Va poi tenuto conto della complessità “farmacologica” del malato FC: malassorbimento, depressione respiratoria, interferenze tra i numerosi farmaci assunti (soprattutto nei pazienti trapiantati).

In conclusione bisogna decidere insieme allo specialista il farmaco più idoneo, considerando la complessità del malato FC. Nonostante queste premesse, in regime di ricovero e in condizioni di emergenza, spesso in attesa di consulenze specialistiche, mi è capitato di somministrare farmaci ansiolitici a malati in cui lo stato ansioso stava compromettendo il buon andamento della cura o in cui la sofferenza mi è sembrata insopportabile ed ero altresì certa di non arrecare alcun danno al mio paziente. **(Dr.ssa M. Rolla, Roma)**

**3) Hai la percezione che talvolta gli operatori deleghino esclusivamente allo psicologo l'ascolto del disagio emotivo dei pazienti e/o loro familiari? Avete instaurato nella vostra realtà assistenziale qualche modalità per condividere tra tutti gli operatori l'inquadramento del disagio emotivo, la sua presa in carico ed il suo eventuale trattamento?**

In realtà nella mia esperienza il disagio dei pazienti e dei familiari viene vissuto dalla equipe intera; infatti se ne discute molto durante le riunioni giornaliere in presenza di tutte le figure che gravitano intorno al paziente. Ognuno può portare il proprio contributo nell'identificare i “segnali” del disagio, anche le fisioterapiste che inevitabilmente vivono tanto tempo a stretto contatto con il paziente. Si condividono percorsi di aiuto con lo psicologo del centro, insomma ognuno fa la sua parte anche nel segnalare i possibili segni di miglioramento, legati ai singoli interventi compresi quelli di tipo farmacologico.

Esiste poi il problema del disagio di “gruppo”, di tutta l'equipe, soprattutto in coincidenza di periodi in cui si sovrappongono momenti negativi, come il vissuto di morte ed il distacco dal paziente ripetuto nel tempo. Sono questi i momenti in cui anche gli operatori manifestano tutta la loro impotenza e la loro incapacità di vincere sul “gigante” che è la malattia. Davanti ai sintomi del “burn-out” mettiamo in opera strategie

di gruppo. Da anni abbiamo sperimentato il gruppo “Balint”, grazie alla competenza di una neuropsichiatra che si occupa all'interno della propria ASL di tali problemi e ha messo a nostra disposizione la sua esperienza. Dal confronto diretto della esperienza del gruppo, dal racconto della sofferenza personale di ognuno di noi spesso nascono strategie nuove di difesa ma anche di ascolto più partecipe dei disagi degli altri. E' un bel modo di crescere insieme perché come si dice ... “non si finisce mai di crescere”. E' nostro desiderio la realizzazione di un progetto che abbiamo già elaborato e che intendiamo condividere con i vertici aziendali perché diventi un percorso codificato e riconosciuto all'interno del centro che permetta di identificare anche il disagio personale degli operatori come un problema che esiste e che va affrontato. **(Dr.ssa M. Collura, Palermo)**

No, il disagio emotivo dei pazienti e/o familiari credo sia vissuto da tutti gli operatori del Centro in momenti diversi della giornata: durante la visita medica, la fisioterapia, il prelievo o altre manovre di competenza infermieristica, la consulenza col nutrizionista o con l'assistente sociale... Credo che ognuna di queste figure professionali, venendo a contatto con il paziente, prenda in carico necessariamente anche la sua sofferenza. Ci sono momenti in cui ognuno di noi può fermarsi ad ascoltare, cercare di capire e rassicurare il nostro malato con gli strumenti di cui è umanamente dotato e con il proprio buon senso: prendersi cura di lui vuol dire prendersi anche un po' della sua sofferenza ed è questo che rende così bella e così difficile la nostra professione. Ovviamente ci sono casi in cui il buon senso e l'umanità del singolo operatore non sono sufficienti e allora il paziente viene inviato allo psicologo. Casi particolari vengono poi discussi da tutte le figure professionali nella riunione quotidiana che si tiene con il primario del Centro cercando la soluzione più idonea al caso. **(Dr.ssa M. Rolla, Roma)**

**4) Durante il ricovero o i controlli in Day Hospital si tiene conto della efficacia dei farmaci ansiolitici e/o antidepressivi prescritti, degli effetti collaterali, delle interferenze con altri farmaci? O si tratta di una terapia autogestita e/o controllata da altri specialisti?**

Durante il ricovero si ha quasi sempre la possibilità di gestire insieme allo specialista sia la efficacia di tale classe di farmaci che i possibili effetti collaterali o di interazione con altri farmaci. Ciò invece non avviene quasi mai se non occasionalmente durante i controlli in dh a causa della mancanza di tempo. E' comunque nostra abitudine, dove è possibile, cercare un supporto specialistico nel territorio, in modo da garantire al paziente continuità nelle terapie e nel “percorso di aiuto” già intrapreso. **(Dr.ssa M. Collura, Palermo)**

Certo! La valutazione dell'efficacia del farmaco, così come gli effetti collaterali o le interferenze farmacologiche, è anche di nostra competenza, non solo dello specialista che l'ha prescritto e tutto questo viene effettuato a ogni visita ambulatoriale o in regime di ricovero, dove peraltro questo tipo

"Ritieni appropriato ed utile utilizzare cicli antibiotici ev. programmati nell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.)? Se sì, in quali situazioni e/o in quali pazienti?"



## Dibattito

L'infezione respiratoria da *P. a.* continua ad essere la sfida più frequente per il clinico che si occupa di Fibrosi Cistica.

La prevenzione dell'infezione da *P. a.* risulta quindi di importanza cruciale e l'adozione di rigide misure d'igiene ha portato con successo alla riduzione della incidenza. Non si può omettere che negli ultimi dieci anni la strategia terapeutica si è fortemente modificata privilegiando il tentativo di eradicare *P. a.* nelle prime fasi dell'infezione rispetto al mero controllo dell'infezione cronica, proprio perché il battere in tale fase è più aggredibile dalle terapie antibiotiche (1-4). Diversi schemi di antibioticoterapia aggressiva e precoce sono stati utilizzati con successo, ma ancora non sono stati definiti né il trattamento né la durata ottimali.

Nell'ultimo decennio un grande miglioramento della qualità di vita nei soggetti con infezione cronica da *P. a.* è stato però ottenuto grazie al trattamento aggressivo mediante la cosiddetta MAINTENANCE THERAPY, terapia cronica di soppressione batterica il cui cardine sono gli antibiotici per via inalatoria. Tale via di somministrazione ha permesso di raggiungere picchi di concentrazione di farmaco molto elevati nel muco, di gran lunga superiori a quelli ottenibili con la somministrazione e.v., evitando la tossicità sistemica del farmaco. E' risultata inoltre utile nel prolungare l'effetto benefico della stessa terapia e.v.. Numerosi sono attualmente gli antibiotici utilizzabili per via inalatoria (tobramicina, colistina, aztreonam, ciprofloxacina) ma solo per tobramicina esistono evidenze scientifiche forti, tali per cui le recenti linee guida USA ne raccomandano l'uso per tutti i pazienti con età maggiore di 6 anni con infezione cronica da *P. a.*, indipendentemente dal grado di compromissione funzionale, allo scopo di ridurre gli episodi di riacutizzazione e migliorare la funzionalità respiratoria polmonare.

Altra importante strategia di "maintenance therapy" è rappresentata dal trattamento cronico con azitromicina che migliora la funzione respiratoria non attraverso un'attività antibatterica ma modulando la risposta infiammatoria; nuove ricerche inoltre hanno dimostrato la sua capacità di attivare l'efflusso di ioni cloro dalle cellule epiteliali, di interferire sulla formazione del biofilm e di proteggere l'integrità dell'epitelio bronchiale durante l'infezione da *P. a.* (5-6).

Altre strategie alternative non antibiotiche sono allo studio attualmente per potenziare l'effetto battericida degli antibiotici. Ad esempio la polietilenimina, un polimero che permeabilizza la parete dei batteri Gram-negativi ed è sinergico con Beta-lattamici e cefalosporine ma non con gli aminoglicosidi; inoltre i bismuto-tioli che dimostrano una sinergia in vitro con gli aminoglicosidi; e poi ancora il galio,

che interferendo con l'uptake del ferro da parte della *P. a.*, ne inibisce la crescita e la formazione di biofilm (2).

Una prospettiva futura per il controllo dell'infezione da germi multiresistenti è rappresentata dalla sperimentazione di agenti che inducano la morte programmata delle cellule batteriche (2).

Se dunque la terapia soppressiva cronica ha assunto un ruolo fondamentale nel trattamento della colonizzazione cronica da *P. a.*, allora lo schema di terapia e.v. ciclica ogni 3 mesi, indipendente dalla presenza di sintomi, si può considerare superata?

A questo proposito bisogna considerare tre importanti lavori epidemiologici. Un lavoro di Johnson del 2003 riguarda la sorveglianza sulla condotta terapeutica in diversi centri americani e la ripercussione sugli outcome clinici e funzionali (7). Dalla verifica dei dati provenienti da *Epidemiologic study of CF*, si dimostra che i pazienti trattati nei Centri con maggiore frequenza di visite, misurazioni di parametri respiratori ed esami microbiologici avevano una migliore funzionalità respiratoria. Quindi si conclude che il monitoraggio frequente e il maggior numero di interventi terapeutici, tra cui gli antibiotici e.v., erano correlati ai migliori outcome.

Nel recente lavoro a cura dello *Scandinavian CF Study Consortium* si mette a confronto la prevalenza di infezione cronica da *P. a.* negli 8 Centri di Norvegia, Danimarca e Svezia con le diverse strategie di trattamento dell'infezione (8). Emergono dati molto interessanti riguardo alla minore prevalenza di *P. a.* nella popolazione danese con età inferiore a 19 anni rispetto ai Centri svedesi (14,5% vs 30,9%) e inoltre al numero di giorni per anno di antibioticoterapia anti *P. a.* di 6 volte maggiore a Copenhagen (mediana 61 vs 11 giorni). La funzionalità respiratoria è simile nei diversi Centri confrontati. Degno di nota è anche la maggiore prevalenza di infezione da *B. cepacia* (7%) e *A. xilosoxidans* (6%) nel Centro danese rispetto ai Centri scandinavi (2% e 0% rispettivamente). Da questi dati sembra quindi risultare che la maggiore pressione antibiotica sia e.v. che inalatoria porti da un lato alla riduzione di infezione cronica da *P. a.* ma a ciò non consegue una migliore funzione respiratoria e si evidenzia inoltre la selezione di germi Gram negativi multiresistenti, presenti in misura notevolmente superiore proprio nel Centro danese.

Infine un altro dato interessante si ricava dall'esperienza del gruppo svedese che valuta il declino del FEVI sull'intera casistica seguita presso i 4 Centri FC della nazione nell'arco di 25 anni e l'impatto dell'infezione da *P. a.* (9). Nei pazienti con FEVI superiore all'80% la colonizzazione da *P. a.* non influenza il declino del parametro, mentre in quelli con FEVI



**Tabella 1.** Declino annuale del FEV<sub>1</sub> (%pred./anno) in due gruppi di pazienti con fibrosi cistica di diversa età (9).

Sottogruppo 7-17 anni	Declino annuale del FEV <sub>1</sub> (% pred./anno)	95%CI	p=
Pa- and FEV <sub>1</sub> ≥ 80%p	-0.39	-0.90 to +0.13	0.1394
Pa+ and FEV <sub>1</sub> ≥ 80%p	-0.46	-0.96 to +0.05	0.0763
Pa- and FEV <sub>1</sub> < 80%p	-0.26	-1.41 to +0.89	0.6567
Pa+ and FEV <sub>1</sub> < 80%p	-1.02	-1.98 to -0.06	0.0378
Sottogruppo ≥ 18 anni	Declino annuale del FEV <sub>1</sub> (% pred./anno)	95%CI	p=
Pa- and FEV <sub>1</sub> ≥ 80%p	-0.30	-0.66 to +0.06	0.1007
Pa+ and FEV <sub>1</sub> ≥ 80%p	-0.61	-1.04 to -0.19	0.0054
Pa- and FEV <sub>1</sub> < 80%p	-0.55	-0.98 to -0.11	0.0136
Pa+ and FEV <sub>1</sub> < 80%p	-0.90	-1.36 to -0.44	0.0002

inferiore a 80% il tasso di declino è di poco maggiore nei pazienti Pa. positivi (tabella 1), ma comunque molto basso, pari allo 0.9% all'anno.

Quindi in base alle esperienze pubblicate in letteratura, possiamo concludere che l'obiettivo primario per il paziente con infezione cronica da *P.a.* è il rallentamento del declino del FEV<sub>1</sub>, tale scopo si può ottenere con molteplici armi e secondo una strategia diversificata a seconda della risposta clinica e del minore carico terapeutico del paziente. Il cardine è la maintenance therapy che può fondarsi sull'uso di antibiotici solo per via inalatoria (tobramicina, colistina, etc) oppure associati a terapia antibiotica orale (ciprofloxacina, levofloxacina, etc) oppure necessitare dell'uso di terapia e.v. programmata ciclicamente nei casi per i quali le terapie precedenti siano inefficaci.

Non bisogna poi dimenticare che anche altre armi si

sono aggiunte agli antibiotici, utili a rallentare la perdita di funzione respiratoria, quali l'azitromicina come modulatore dell'infiammazione, sostanze che facilitano la clearance muco-ciliare come la soluzione ipertonica, DNase, mannitolo ed in futuro i correttori della CFTR, e da ultimo l'attività fisica che rappresenta secondo l'esperienza svedese la strategia preventiva più utile per limitare l'ipoventilazione e l'insorgenza di aree ostruite ed ipossiemiche che risultano sorgenti di persistenza di batteri quali *P.a.*.

**Diana Costantini**

Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia  
Università degli Studi di Milano, Clinica Pediatrica De Marchi  
([diana.costantini@unimi.it](mailto:diana.costantini@unimi.it))

**Riferimenti bibliografici**

1. Bendiak GN, Ratjen F. The approach to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 5:587-595
2. George A, Jones P, Middleton P. CF Infections: treatment strategies and prospects. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 300:153-64
3. Hickman S, Zhang M, Delongs S et al. *Pseudomonas aeruginosa* rugose small colony variants have adaptation that promotes persistence in the CF lung. *J Bacteriol* 2009; 191:3492-503
4. John G, Yilidrim A, Rubin B et al. Toll-like receptor-4 mediated innate immunity is reduced in CF airways cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 5 (Epub ahead of print)
5. Halidorsson S, Gudjonsson M et al. Azithromycin maintains airways epithelial integrity during *P.a.* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 1:62-8
6. Johnson C, Butler S, Konstan M et al. Factors influencing outcome in CF. *Chest* 2003; 1:20-7
7. Steinkamp G, Schmidt-Grohe S, Doring G et al. Once-weekly azithromycin in CF with chronic *P.a.* infection. *Respir Med* 2008; 102:1643-53
8. Knudsen P, Olesen H, Hoeiby N et al. Differences in prevalence and treatment of *P.a.* in CF centres in Denmark, Norway, Sweden. *J Cyst Fibros* 2009; 8:135-42.
9. Dennersten U, Lannefors L et al. Lung function in the aging Swedish CF population. *Respiratory Medicine* 2009; 103:1076-32



## Dibattito

**Premesse**

La *Pseudomonas aeruginosa* (PA) è il patogeno più frequentemente isolato nell'escreato del paziente affetto da fibrosi cistica (FC)<sup>1</sup>. La prevalenza dell'infezione da PA aumenta con l'età: 30% nei bambini tra i 2-5 anni, 60% negli adolescenti ed 80% nei giovani adulti con FC<sup>2</sup>. I ceppi di PA possono essere non mucoidi e mucoidi. I primi sono isolati più spesso nella prima infezione, mentre la progressione dell'infezione porta alla selezione di ceppi mucoidi, caratterizzati dallo sviluppo di un rivestimento (biofilm) di alginato, un esopolisaccaride che conferisce maggior resistenza sia alla penetrazione degli antibiotici che alla fagocitosi, spiegando così l'impossibilità di eradicare la PA nei colonizzati cronici<sup>3</sup>.

Un modello della progressione dell'infezione da *Pseudomonas* intermittente ad infezione cronica è illustrato nella figura 1. Se nel periodo dell'infezione intermittente il paziente non viene trattato adeguatamente, va incontro ad infezione cronica da *Pseudomonas*. L'infezione polmonare cronica è associata ad una progressione del danno polmonare con peggioramento del quadro clinico-funzionale e radiologico<sup>4</sup>, soprattutto se viene acquisita prima dei 5 anni di vita.

**Strategie antipseudomonas**

Nell'ultima decade le strategie di trattamento si sono modificate passando dal controllo dell'infezione cronica al tentativo di eradicare la *Pseudomonas* nelle prime fasi

dell'infezione, ma la modalità ottimale e la durata della terapia non sono state ancora definite. Gli antibiotici per via inalatoria sono un elemento chiave nella terapia di mantenimento (o soppressiva) per l'infezione cronica e la gamma dei preparati disponibili è in rapida espansione (aztreonam lisina, amikacina liposomiale, ciprofloxacina in polvere o liposomiale, levofloxacina, fosfomicina/tobramicina combinate)<sup>5</sup>. Il numero delle riacutizzazioni polmonari possono essere ridotte con questa strategia, ma comunque quelle di una certa entità richiedono sempre cicli antibiotici ev per il loro trattamento.

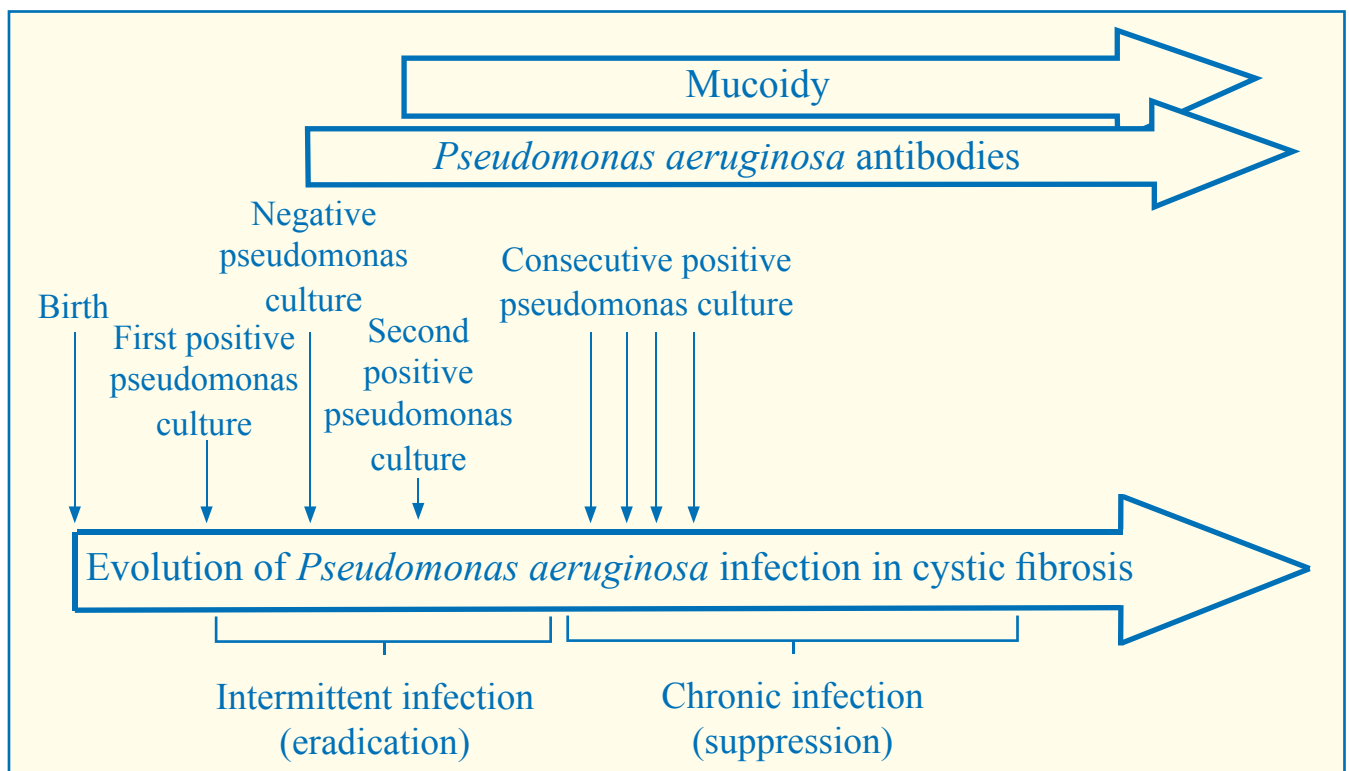
Quattro sono le principali indicazioni alla terapia antibiotica ev<sup>6</sup>:

1. eradicazione della prima infezione da *Pseudomonas* (in alternativa o prima o quando ha fallito la terapia con antibiotici per via inalatoria e/o orale)
2. scarsa risposta alla terapia antibiotica orale
3. riacutizzazione respiratoria grave
4. infezione cronica da *Pseudomonas* (protocollo danese: cicli antibiotici programmati della durata di due settimane ogni 3-4 mesi)

Il punto 4 resta però ancora oggi molto controverso: sempre meno centri applicano infatti i "cicli programmati", mentre un numero sempre crescente tende a trattare solo in caso di esacerbazione respiratoria ("terapia delle riacutizzazioni").

Il protocollo, raccomandato negli anni '80-90 dal centro di Copenhagen, ancora oggi è ritenuto uno dei fattori più

**Figura 1.** Modello di progressione dell'infezione PA da intermittente a cronica (5)



**Tabella 1.** Parametri pratici per definire una riacutizzazione respiratoria in FC (12)

SEGNI E SINTOMI	DATI CLINICI E DI LABORATORIO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento della tosse e/o della difficoltà respiratoria</li> <li>- variazione nelle caratteristiche e/o nella quantità di escreato</li> <li>- ridotta tolleranza allo sforzo</li> <li>- comparsa o peggioramento dell'emottisi</li> <li>- riduzione dell'appetito e/o del peso</li> <li>- febbre</li> <li>- malessere e stanchezza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tachipnea</li> <li>- retrazioni intercostali o uso dei muscoli accessori della respirazione</li> <li>- peggioramento dell'ascoltazione del torace</li> <li>- peggioramento della funzionalità respiratoria del 10% o più</li> <li>- leucocitosi e/o aumento della PCR</li> <li>- comparsa di nuovi infiltrati alla radio-grafia del torace</li> </ul>

importanti dell'ottima sopravvivenza dei pazienti FC danesi<sup>7</sup>. Su tale strategia non vi sono in realtà evidenze basate su studi clinici prospettici e controllati. Il buon andamento dei pazienti danesi è stato dai più attribuito al sistema assistenziale molto accurato, basato su visite e controlli molto ravvicinati e trattamento tempestivo delle esacerbazioni.

Una Cochrane Review<sup>8</sup> di alcuni anni fa ha evidenziato l'assenza di differenze significative nelle misure di outcome tra le due strategie terapeutiche. Uno studio RCT di Elborn nel 2000 ha evidenziato che nei due gruppi di trattamento (delle riacutizzazioni e programmato) non ci sono differenze significative nella funzionalità respiratoria e nel numero di cicli antibiotici annuali (3 vs 4 cicli /anno)<sup>9</sup>.

Negli ultimi anni si tende ad applicare la strategia dei cicli programmati solo ai pazienti con maggior instabilità clinica. Per gli altri pazienti, visto l'aumento dell'età media e conseguentemente del numero dei cicli antibiotici, i rischi di effetti collaterali e di aumento delle resistenze batteriche possono superare i benefici dei trattamenti trimestrali<sup>10,11</sup>.

La situazione clinica dei pazienti odierni inoltre è differente dal passato per la maggior attenzione allo stato nutrizionale, alla fisioterapia respiratoria, alla prevenzione e trattamento aggressivo della prima infezione respiratoria ed ai nuovi protocolli di terapia antibiotica per via inalatoria<sup>12</sup>. La CF-Foundation attualmente raccomanda, nei bambini sotto i 2 anni di età non responsivi a due cicli di terapia eradicante antipseudomonas, una terapia di mantenimento con tobramicina per aerosol a mesi alterni<sup>13</sup>.

*La terapia antibiotica ev con modalità programmata o sintomatica deve comunque rispettare alcune regole fondamentali (Linee Guida UK CF Trust)<sup>14</sup>:*

- terapia antibiotica ev è indicata per pazienti FC con esacerbazione polmonare o persistenza dei sintomi di riacutizzazione respiratoria anche lieve (tab. 1) non responsivi alla terapia orale
- cicli antibiotici ev programmati possono essere utili in pazienti con instabilità clinica
- i cicli programmati vanno condivisi con la famiglia cercando di ridurre al minimo il disagio, offrendo a soggetti selezionati la possibilità di terapia domiciliare (riduzione dei costi e delle infezioni crociate)
- la scelta dell'antibiotico si deve basare sulla coltura

dell'escreato più recente, tenendo presente che a volte l'antibiogramma e la risposta clinica dei pazienti possono essere discordanti<sup>15</sup>

- la terapia deve prevedere, per maggior efficacia e riduzione delle resistenze, l'associazione di 2 antibiotici a diverso meccanismo di azione:

o beta-lattamico (inibitore della sintesi della parete cellulare) associato ad un aminoglicoside (inibitore della sintesi proteica)

o beta-lattamico associato ad un chinolonico (inibitore della sintesi del DNA)

o beta-lattamico associato a colistina (attiva sulla membrana citoplasmatica batterica) in alcuni casi di Pseudomonas multiresistente o di controindicazione agli aminoglicosidi (alterazioni dell'udito o effetto cumulativo<sup>16</sup>)

- monosomministrazione giornaliera di aminoglicosidi per ridurre la nefrotossicità<sup>17</sup>

- tobramicina (non gentamicina) deve essere l'aminoglicoside di scelta;

- la co-somministrazione di altri agenti nefrotossici (ad es. aminoglicoside + ibuprofen) dovrebbe essere possibilmente evitata<sup>18</sup>.

- controlli annuali della funzione del tubulo renale e dell'udito sono raccomandati<sup>19</sup>.

**Nel nostro centro** applichiamo una strategia mirata sul singolo soggetto: ci sono infatti pazienti che tendono ad una relativa stabilità clinica ed altri no. Pertanto tarriamo la frequenza e la tipologia dei cicli antibiotici ev. sulla presenza e/o accentuazione dei sintomi respiratori, sul trend della funzionalità respiratoria, sugli indici di flogosi e sulla precedente risposta al trattamento da parte del singolo paziente. Cerchiamo di essere molto attenti ai primi segni di riacutizzazione e di trattarla precocemente (al limite anche con terapia orale, se non è intensa). Utilizziamo inoltre frequentemente tobramicina o colistina per via inalatoria come terapia di mantenimento, che ci consente di ridurre il numero dei cicli ev. e l'entità degli effetti avversi.

**R. Gagliardini, N. Cirilli, L. De Cristofaro**

Centro Regionale Fibrosi Cistica

Presidio Salesi - Ospedali Riuniti di Ancona

(rolando.gagliardini@ospedaliriuniti.marche.it)

**Riferimenti bibliografici**

- 1 Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-689
- 2 Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry, 2007 Annual Data Report, Bethesda, Maryland; 2008
- 3 Levy H, Kalish LA, Cannon CL, et al. Predictors of mucoid *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:463-471
- 4 Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, et al. Predictors of mortality in adult with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:525-532
- 5 Geller DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Respirat Care* 2009;54(5):658-669
- 6 Conway SP, Brownlee KG, Peckam DG. Cystic fibrosis in children and adults. The Leeds method of management. Revised edition, n. 7, 2008
- 7 Frederiksen B, Lang S, Kock C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:153-158
- 8 Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002767
- 9 Elborn JS, Prescott RJ, Stack BHR, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *pseudomonas* infection of the lung. *Thorax* 2000;55:355-358
- 10 AlAloul M, Miller H, Alapati S, et al. Renal impairment in cystic fibrosis patient due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:15-20
- 11 Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, et al. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 6:297-303
- 12 Bendiak GN, Ratjen F. The approach to *pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:587-595
- 13 Borowitz D, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;15:S73-93
- 14 Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: report of the UK Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic Working Group (3rd Editino). London, UK. 2009
- 15 Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, et al. Susceptibility testing of *pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest* 2003;123:1495-1502
- 16 Conway SP, Pond MN, Watson A, et al. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52:987-993
- 17 Smyth A, Tan KHV, Hyman-Taylor P et al. TOPIC study Group. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis – The TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:573-578
- 18 Etherington C, Bosomworth M, Clifton I, et al. Measurement of urinary N. acetyl-b-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis beifore, during and after treatment with intravenous antibiotics. *J Cyst Fibros* 2007;6:67-73
- 19 Bertenshaw C, Watson AR, Lewis S, Smyth A. Survey of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax* 2007;62:541-545





## Come interpretare la radiografia del torace per documentare l'evoluzione e le complicanze della malattia polmonare della fibrosi cistica

### 1. Premessa

In un'era in cui sofisticate tecniche di imaging riguardanti anche il torace, come la TAC ad alta risoluzione (HRCT) ed in parte la risonanza magnetica, ambirebbero ad assumere il ruolo di gold standard della diagnostica strutturale dell'apparato respiratorio, c'è da chiedersi se la radiografia standard del torace abbia ancora un ruolo dominante nel follow-up dei malati con fibrosi cistica (FC). La nostra risposta è sì: questo è ancora il mezzo con cui noi possiamo valutare routinariamente il decorso della malattia polmonare e misurarne l'impatto morfologico nelle esacerbazioni e nelle complicanze. Certamente l'HRCT fornisce dettagli informativi superiori ma, stante i suoi costi, la relativa indagine (nei piccoli può richiedere sedazione) e la sua alta carica radiante (quest'ultima forse superabile con la risonanza magnetica, se ne dimostra la validità), va probabilmente riservata all'analisi di situazioni polmonari particolari. Del resto, c'è da dubitare che anche il follow-up con HRCT a lunghi intervalli (pur prezioso per studi clinici ed epidemiologici) senza un'indicazione specifica, consenta di prendere decisioni terapeutiche in misura diversa da quelle che vengono suggerite da una radiografia standard del torace, combinata con tutti i criteri clinici, funzionali e biologici di cui ci si deve valere per tali decisioni.

Si pone poi un'altra questione preliminare: se un clinico che si occupa di FC debba delegare esclusivamente allo specialista radiologo l'interpretazione di un radiogramma toracico o non sia preferibile che egli si metta in grado di leggere autonomamente il radiogramma e di riferirsi al radiologo solo come prezioso consulente per i radiogrammi più problematici. Noi siamo cresciuti nella pratica clinica seguendo questa seconda via, mantenendo un vivo rapporto interlocutorio con i radiologi (che hanno peraltro sempre apprezzato questo nostro sforzo) ma considerando l'immagine radiografica come un complemento quotidiano strettissimo del nostro approccio fisico all'apparato respiratorio del paziente, specie nell'osservazione seriale evolutiva, con l'idea che il segno radiografico semplicemente integra il nostro guardare, auscultare, percuotere il torace, valutare i sintomi, e pertanto non delegabile nella sua lettura.

### 2. Aspetti tecnici preliminari

Un buon rapporto collaborativo con un servizio di radiologia implica che il clinico sia rassicurato circa alcune condizioni realizzate dal servizio per ottenere radiogrammi di qualità e sicurezza per il paziente. In particolare: a) è sempre necessario ottenere un *duplice radiogramma*, in proiezione antero-posteriore e latero-laterale; b) per quanto possibile,

la fase respiratoria dovrebbe essere quella a *fine inspirio di volume corrente* (salvo nei casi in cui si debbano valutare modificazioni morfologiche legate alla fase del respiro: massima inspirazione e massima espirazione, come nel pneumotorace ipertensivo, grosse atelettasie, polmone iperlucente, etc); c) nel piccolo bambino occorre assicurare l'*immobilità*; d) l'*intensità e profondità di radiazione* (per ottenere il giusto contrasto e la giusta risoluzione dei dettagli) viene oggi regolata automaticamente dalle moderne apparecchiature radiologiche, ma su questo punto conviene interagire con i radiologi; e) *protezione*: assicurarsi che le parti del corpo da non indagare siano accuratamente escluse e protette da radiazioni.

### 3. Il radiogramma toracico: non solo polmone

Il radiogramma del torace eseguito per valutare la situazione broncopolmonare (con qualità e intensità di raggi adeguata specificamente per le strutture broncopolmonari), fornisce in realtà qualche informazione sull'insieme delle strutture che compongono la gabbia toracica ed il suo contenuto. Ed è buona consuetudine farsi un'idea della gabbia nel suo complesso: le sue alterazioni possono essere dipendenti dalla patologia respiratoria che vogliamo indagare ma anche in certa misura indipendenti.

- Le *coste*: la direzione (orizzontale nel torace a botte od obliqua nelle perdite di volume polmonare), il livello di simmetria della disposizione costale e degli spazi intercostali (ad es. ristretti con coste oblique nelle grosse atelettasie o nelle agenesie polmonari), la struttura delle coste (eventuali esiti di fratture, osteoporosi, ossificazione/calcificazione delle cartilagini costali in fasi avanzate di malattia nell'adulto FC).

- La *colonna vertebrale*, con le sue eventuali deviazioni (cifosi, lordosi, scoliosi), con gli eventuali segni di osteoporosi/osteopenia o con gli esiti di fratture (da compressione, le più comuni negli stadi avanzati di FC).

- Le *clavicole* e il loro livello di sollevamento (torace a botte).

- La configurazione dello *sterno* in proiezione laterale (la sua prominente nel torace a botte, il suo infossamento nel pectus excavatum).

- I *profili diaframmatici* (lo spiazzamento e la verticalizzazione nell'iperinflazione, il sollevamento nelle grosse atelettasie o nelle paralisi del nervo frenico).

- Il *cuore* ed il *mediastino*: l'ombra cardiaca può presentarsi più sottile per effetto della rotazione nelle grandi iperinflazioni polmonari; può rivelare i segni dell'ipertensione polmonare (espansione dei profili dell'atrio e ventricolo destro e dell'arteria polmonare); può svelare la rara condizione FC di miocardiopatia dilatativa. Il mediastino va considerato so-

prattutto per la possibile condizione di pneumomediastino, con le classiche bande ipertrasparenti che contornano l'area cardiaca.

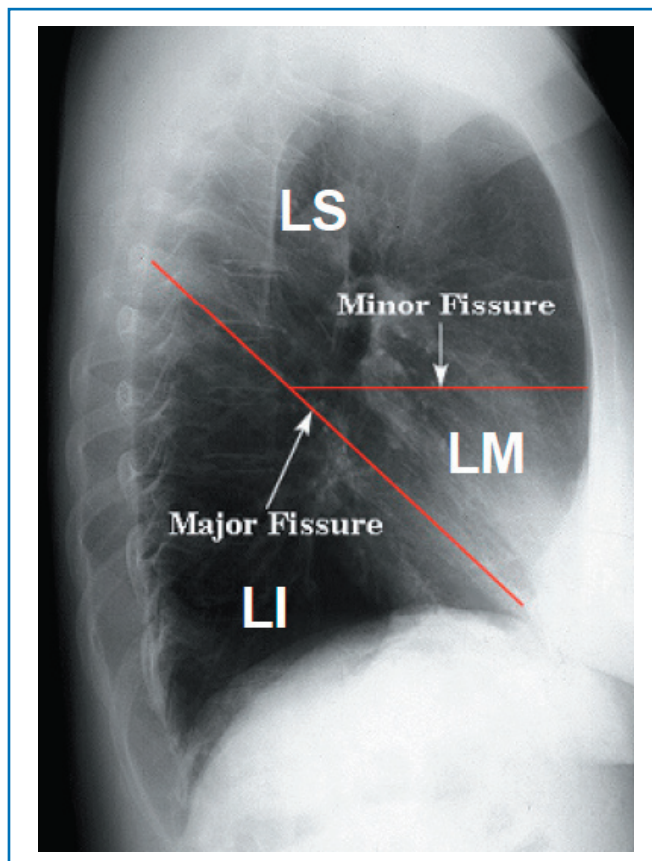
- I tessuti molli.
- Ed infine il *polmone* e il *cavo pleurico*.

In questo esame occorre aver presenti le caratteristiche di un *radiogramma toracico normale* in relazione anche all'età del paziente. In particolare andrà ricordato che nel bambino il torace ha una conformazione più cilindrica, con costole orizzontalizzate, mentre nell'adulto ha una configurazione più schiacciata in senso anteroposteriore, con sezione trasversa ovoidale e costole inclinate. Le strutture broncopolmonari del bambino sono molto più trasparenti rispetto all'adulto e il disegno broncovasale e la trama che lo contorna sono a linearità molto sottili rispetto all'adulto.

#### 4. La proiezione radiografica dei lobi e segmenti polmonari

Purtroppo il radiogramma standard del torace sovrappone in una superficie piana i numerosi strati e quindi le strutture tridimensionali da cui sono costituiti i polmoni, limitazione in parte superata dalle tecniche di imaging tomografico. Se si vuole ragionare in termini topografici di fronte ad un radiogramma toracico occorre tentare di ricostruire la proiezione, sia anteroposteriore che latero-laterale, delle suddivisioni lobari (con relative scissure) di entrambi i polmoni. Le figure 1 e 2 sono un tentativo schematico di tale ricostruzione.

**Figura 1.** La visualizzazione schematica della scissura minore e maggiore, normalmente non visibili nel radiogramma latero-laterale (LL), consente di avere una idea della disposizione spaziale dei lobi polmonari nell'emitorace dx (LS: lobo superiore; LM: lobo medio; LI: lobo inferiore). Nell'emitorace sx può mancare la scissura minore ed una separazione anatomica del lobo medio (*lingula*).



#### 5. Il linguaggio delle ombre polmonari patologiche

Per classificare e descrivere le ombre polmonari anomale ci serviremo delle indicazioni fornite da Chrispin e Norman per la costruzione del loro punteggio radiologico in FC. Queste indicazioni rappresentano una utilissima guida alla definizione ed interpretazione dei segni e delle ombre fornite dal radiogramma toracico, secondo criteri di buona correlazione anatomico-radiologica. Considereremo cinque tipi di immagine:

- Iperinflazione polmonare;
- Ombre lineari;
- Ombre nodulari o a chiazze;
- Ombre ad anello;
- Grosse ombre.

##### 5.1. Iperinflazione polmonare

Si tratta di valutare complessivamente il livello di intrappolamento alveolare dell'aria, quello che un tempo veniva anche definito come "enfisema ostruttivo". Esso esprime in qualche modo il "volume polmonare residuo", cioè quella quota di gas che il polmone non riesce ad eliminare dopo una espirazione forzata massima. Esso traduce quello che nelle fasi conclamate corrisponde al quadro di "torace a botte" (prominenza sternale, spalle rialzate e ricurve, capo proiettato in avanti). Qui occorre l'esame del radiogramma in entrambe le proiezioni. La proiezione latero-laterale permette di valutare: il profilo ed il livello di prominenza dello sterno; l'entità della falce d'aria che sta tra lo sterno e l'ombra mediastinica (normalmente non c'è falce d'aria), che esprime l'espandersi dei polmoni anteriormente nel territorio mediastinico; l'entità di incurvamento della colonna vertebrale (cifosi a largo raggio); il profilo spiovente dei due emidiaframmi (Figura 3). La proiezione antero-posteriore permette di valutare l'iperinflazione attraverso lo spiazzamento caudale delle basi polmonari, inizialmente con appiattimento delle cupole diaframmatiche e poi con una loro forte inclinazione laterale e verticalizzazione. Si osservi anche l'inclinazione laterale verso l'alto della clavicola.

##### 5.2. Ombre lineari

Si intendono come ombre lineari (di intensità maggiore rispetto alle linearità del torace normale) tutte le immagini opache a striscia sottile (linea), di qualunque forma e complessità e grandezza esse siano: rette, curve, a intreccio.

- Le ombre lineari più evidenti sono quelle corrispondenti alle scissure pleuriche interlobari: l'ispessimento infiammatorio della pleura le può rendere più marcate (tipiche le scissure che delimitano a triangolo il lobo medio) (Figura 4).

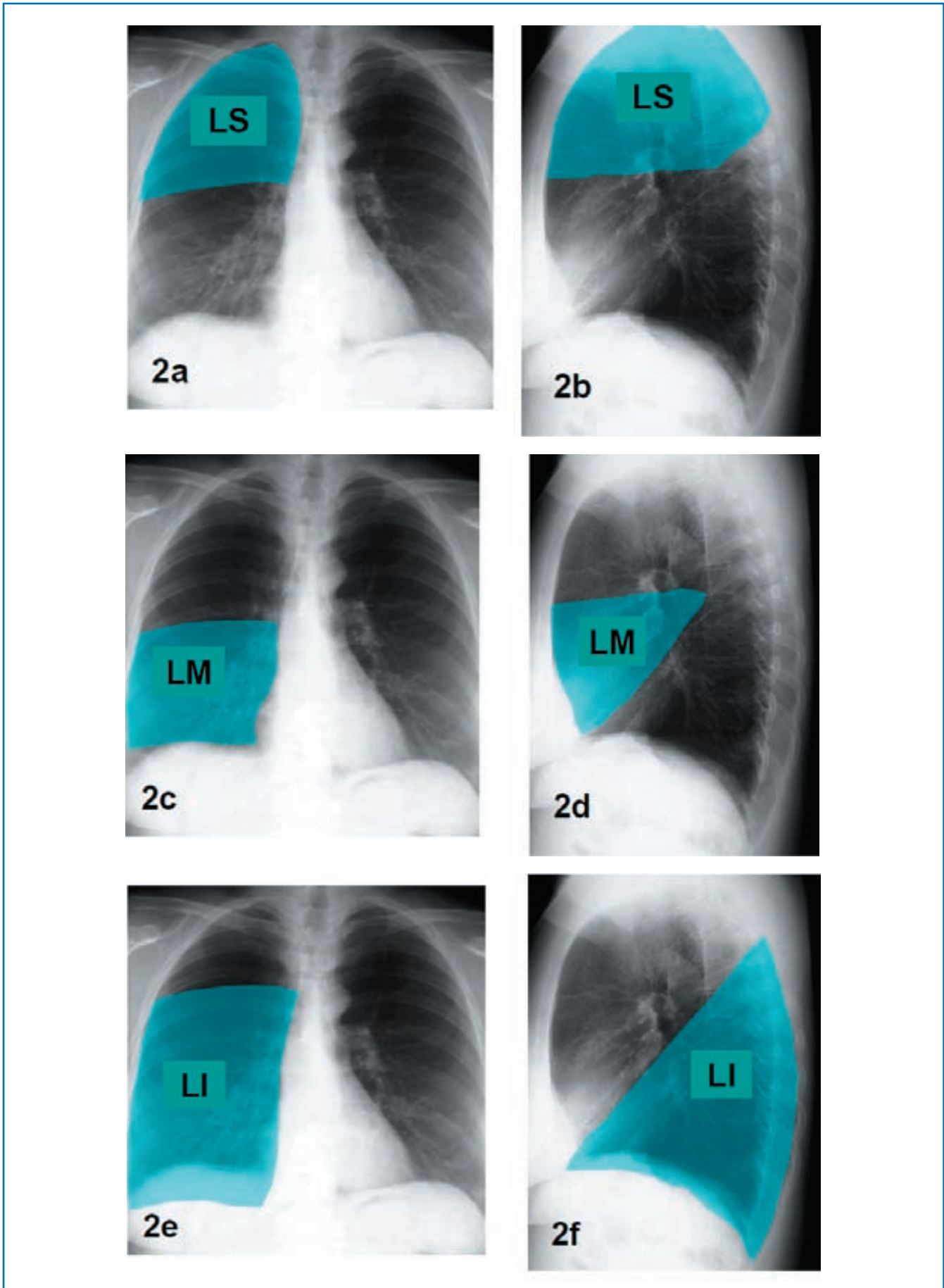
- I vasi sanguigni e linfatici dilatati e congesti fuori delle zone ilari si evidenziano con ombre lineari.

- Gli ispessimenti infiammatori o fibrotici interlobulari si presentano come ombre lineari a rete: essi coinvolgono il reticolo connettivo polmonare, i piccoli vasi e le piccole diramazioni bronchiali (si usa spesso dire: ispessimento del reticolo o della trama broncovasale).

- Vi sono immagini a struttura alveare o a favo, che sono tipiche di alcune forme di fibrosi polmonare interstiziale (l'accorpamento di setti interalveolari ispessiti in associazione con nuclei aerei trasparenti sono la base di tali immagini).

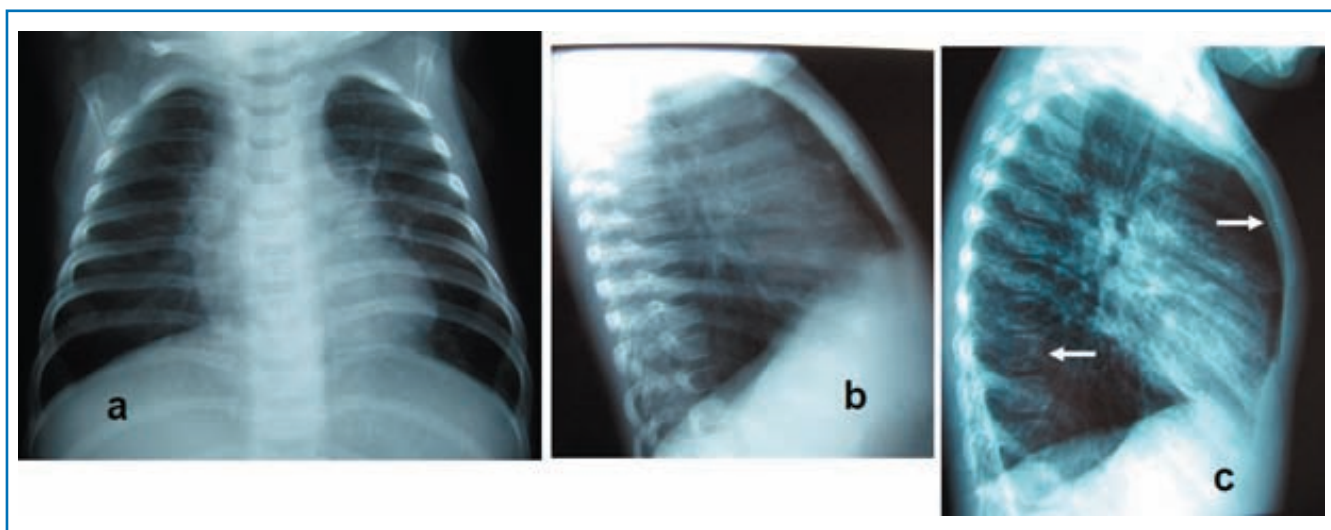
- Alcune ombre lineari più spesse e ben definite possono suggerire atelettasie segmentarie o subsegmentarie.

**Figura 2.** Per l'emitorace dx si visualizzano nella proiezione antero-posteriore (AP) e LL il volume corrispondente al lobo superiore (a, b), lobo medio (c, d) e lobo inferiore (e, f). I lobi sono a loro volta divisi in diversi segmenti. L'emitorace sx può mancare del lobo medio (lingula) e comprendere solo il lobo superiore ed inferiore.





**Figura 3.** L'air trapping acuto, come si verifica in una bronchiolite nei primi mesi di vita, spinge verso il basso le cupole diaframmatiche, come è evidente nella proiezione AP (a) ed in quella LL (b). Quando l'air trapping cronicizza nei primi anni di vita la gabbia toracica si deforma "a botte" (c): sono evidenti (freccie) la protrusione sternale e la cifosi dorsale della colonna vertebrale.



- I quadri comuni di bronchite/peribronchite si presentano come interessamento più o meno diffuso di ombre lineari divergenti dalle ombre ilari più o meno espanse: vi gioca l'insieme di edema delle pareti bronchiali, congestione dei vasi peribronchiali ed edema/infiltrazione del tessuto peribronchiale (Figura 4).

- Ombre lineari a netto decorso orizzontale, specie nelle aree polmonari inferiori possono evocare una condizione di edema polmonare.

- Le bronchiectasie possono presentarsi come ombre ad anello (vedi più oltre) o come ombre lineari a binario (bronchiectasie cilindriche): di solito sono immagini combinate (Figura 5). Il binario esprime la condizione di ispessimento delle pareti di bronchi dilatati in sedi extrailari del polmone (a livello ilare-perilare ombre a binario o ad anello sono normali):

la sezione radiologica le coglie lungo il loro asse longitudinale. Quando il bronco dilatato contiene aria è evidente la doppia linea ispessita, quando è ostruito da materiale muco-purulento molto denso la bronchiectasia appare come una banda piuttosto spessa, eventualmente con diramazioni, evocando il quadro dell'"impatto mucoide" bronchiale (Figura 6).

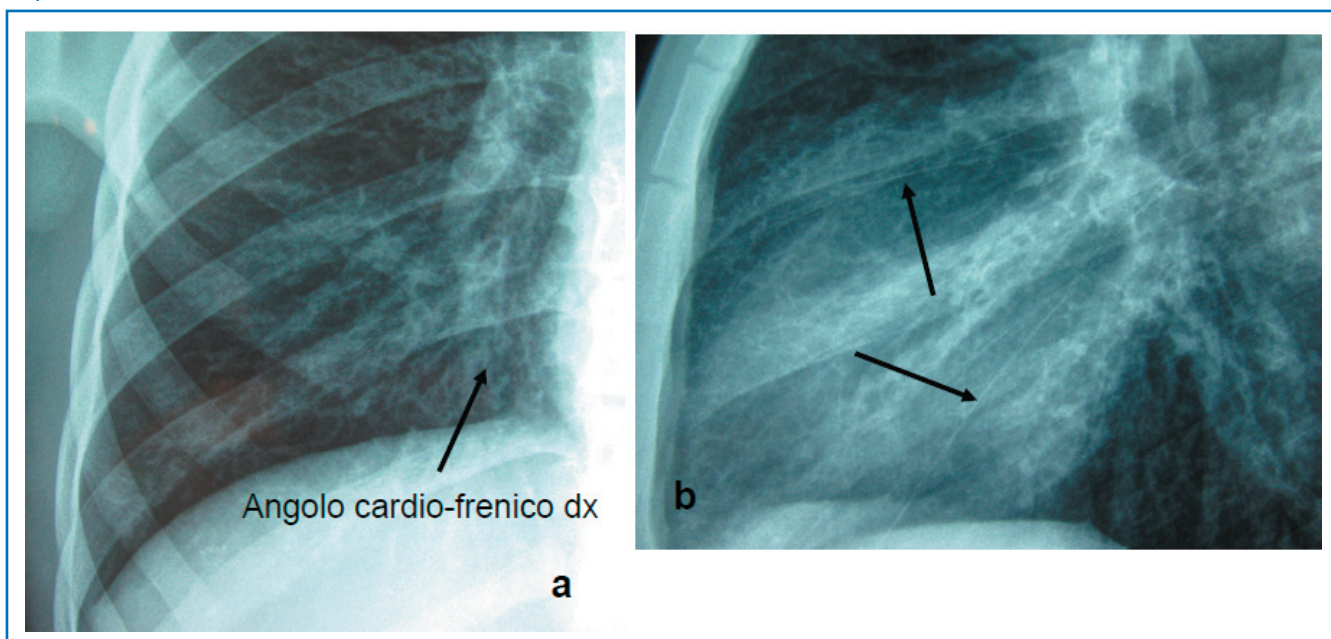
### 5.3. Ombre nodulari o a chiazzeria

Sono così definibili quelle opacità più o meno rotondegianti, il più spesso di forma irregolare e sfumata, con dimensioni che vanno dai 3-4 ai 15 millimetri di diametro. Esse possono sottendere svariati processi:

- Aree di infiammazione polmonare acuta-subacuta (polmonite), più o meno localizzate o diffuse, più o meno confluenti (Figura 5);

**Figura 4.** Una robusta linearità interessa frequentemente l'angolo cardio-frenico dx, sfumando il margine cardiaco dx (a). Ciò corrisponde nella proiezione LL a delle grossolane ombre lineari che interessano il lobo medio ed il lobo inferiore (b).

Le frecce in b indicano le scissure che limitano il lobo medio.





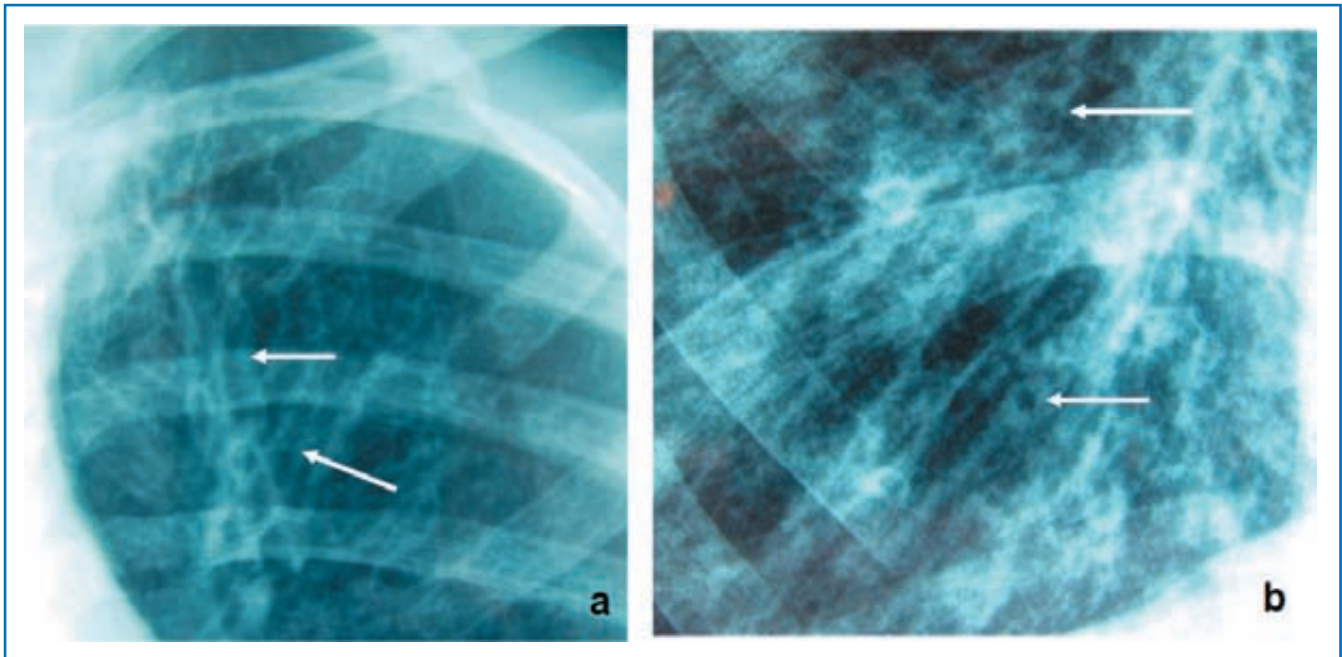
- Aree di fibrosi organizzate, di solito associate e collegate a stella a ombre lineari anche a reticolo;
- Atelettasie segmentali prese di taglio trasverso (in tal caso a margini ben delimitati);
- Bronchiectasie ripiene, in sezione trasversa (impatto mucoido), a margini abbastanza definiti (Figura 6).

Da non confondere queste ombre nodulari con quelle dei vasi sezionati trasversalmente, che peraltro, a livello periferico, sono molto più delimitate nei contorni e più piccole (meno di 3 mm).

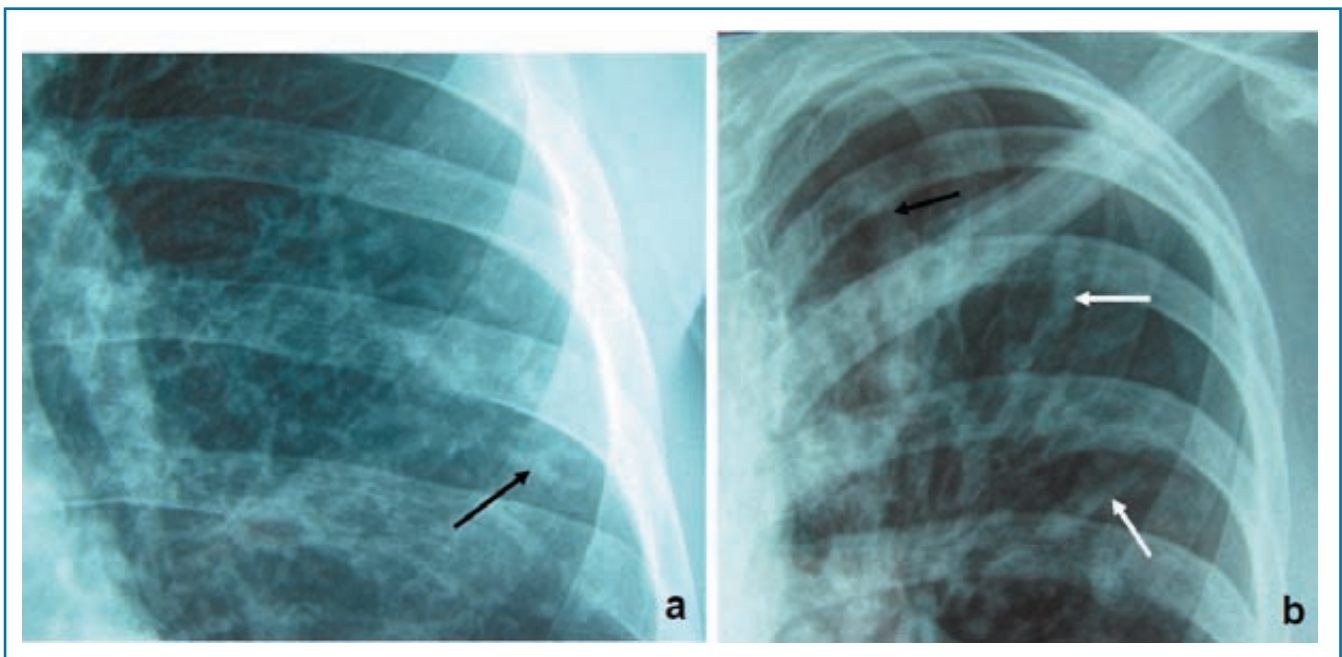
#### 5.4. Ombre ad anello

Per avere un'idea delle ombre ad anello bisogna osservare quelle che si trovano, anche in toraci normali, in prossimità degli ili polmonari: ivi le grosse diramazioni bronchiali si presentano come anelli a sezione circolare o ovoidale a pareti spesse e ben delimitate, quando la sezione radiologica le ha tagliate trasversalmente; oppure come linee spesse a binario quando prevale la sezione longitudinale. Esse delimitano al loro interno un'area di trasparenza. Le ombre ad anello

**Figura 5.** A: adiacenti al mediastino si osservano delle immagini "a binario" (freccie), anche con aspetti varicosi che corrispondono a bronchiectasie dei bronchi apicali e posteriori del lobo superiore sx. B: la freccia in basso indica un "ombra ad anello"; la freccia in alto indica un contesto in cui ombre lineari, anulari e chiazze si combinano e confluiscono, facendo risaltare delle ombre ad anello più irregolari e contigue.



**Figura 6.** A: la freccia indica, a livello del mantello polmonare, una immagine a "rami d'albero", indicativa di un impatto mucoido dentro bronchiectasie della periferia polmonare. B: le frecce indicano grossolani impatti mucoidi "a stampo" nelle bronchiectasie del lobo superiore sx. E' a livello dei lobi superiori che si formano le bronchiectasie più grossolane, varicose e cistiche con ristagno di muco nel loro lume.



hanno rilevanza quando presenti fuori delle zone ilo-perilari. Esse sono di solito abbinata all'immagine micronodulare di vasi (arterie e vene) che decorrono strettamente accostati al bronco dilatato e ispessito. Il più spesso sono immagini multiple e possono occupare una o più aree polmonari. Le dimensioni sono molto varie, da 2-3 mm a qualche centimetro (megabronchiectasie saccolari o cistiche) (Figura 7). Abitualmente sono inserite in un ambito di ristrutturazione polmonare complessa, con immagini diversamente compatte di fibrosi, ad indicare che dove si sviluppano bronchiectasie tutta la struttura polmonare afferente è di solito fortemente danneggiata.

### 5.5. Grosse ombre

Assumiamo come grosse ombre quelle opacità polmonari più o meno compatte ed estese che superano i 15-20 mm di diametro. Esse possono sottendere una varietà di lesioni polmonari:

- Aree di *polmonite acuta o subacuta*: di solito sono ombre sfumate a scarsa delimitazione; spesso derivano da una forte confluenza di ombre a chiazze. L'aspergillosi broncopolmonare allergica può presentarsi come immagini anche multiple di grossi addensamenti sfumati.

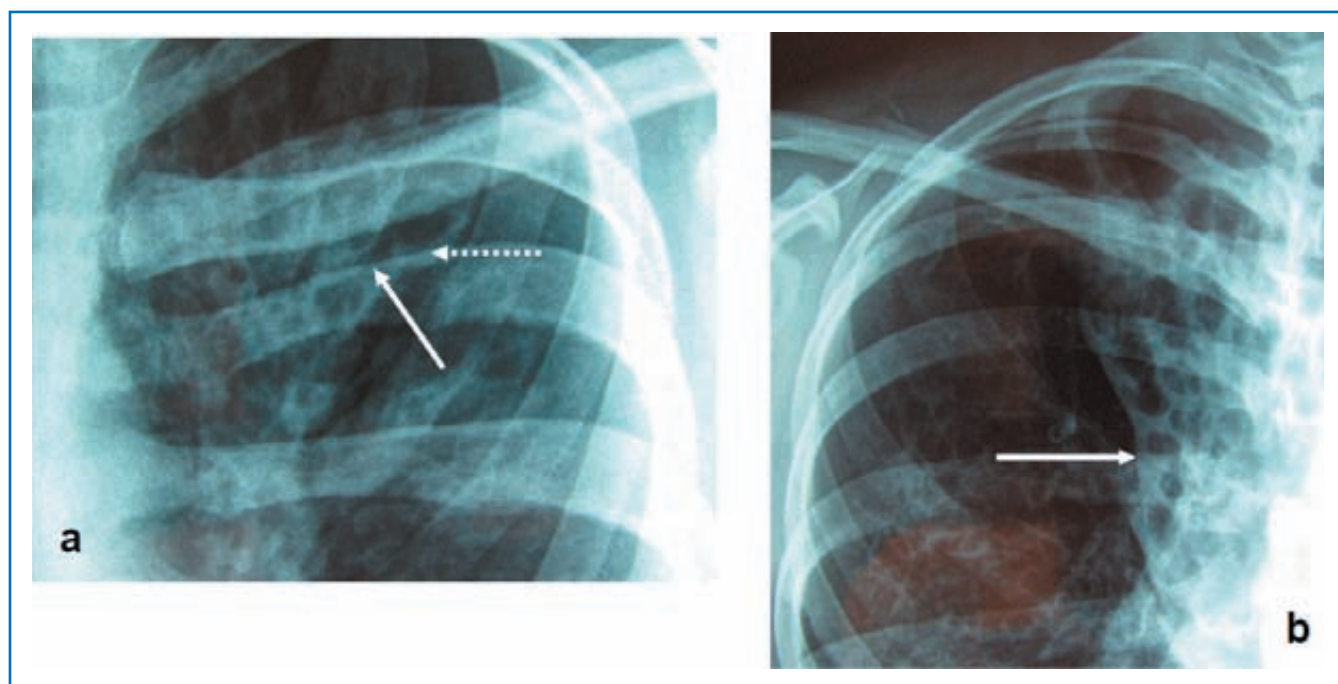
- Aree di *fibrosi e ristrutturazione polmonare*: sono l'esito di processi infiammatori cronici che hanno modificato sostanzialmente la struttura di un settore polmonare (fibrosi e rigenerazione cellulare solida) riducendone drasticamente la trasparenza, in mancanza di spazi aerei.

- *Atelettasie*: si tratta di ombre compatte ben delimitate che disegnano un lobo polmonare o un segmento o subsegmento (Figura 7). Il carattere di forte delimitazione dipende dal meccanismo fisiopatologico che le sostiene: il collasso di un'intera area polmonare servita da un ramo bronchiale che si è ostrui-

to (con riassorbimento dell'aria alveolare contenuta a valle dell'ostruzione), con netta perdita di volume. Alle più grosse atelettasie corrispondono una riduzione degli spazi intercostali (altra caratteristica che le distingue dalle opacità polmonitiche) ed uno spostamento consensuale del mediastino, per la riduzione del volume polmonare del settore atelettasico sottostante. Può trattarsi di atelettasia lobare, segmentale o subsegmentale. Le minute atelettasie periferiche da ostruzioni di piccoli rami bronchiali non sono visibili o sono visibili come ombre lineari compatte. La caratteristica fondamentale delle atelettasie, oltre la loro netta delimitazione, è nella gran parte dei casi la concavità dei margini, dovuta alla pressione delle aree polmonari circostanti, eventualmente enfisematose per compenso: in ciò si differenziano dalle aree di polmonite lobare o segmentale che non perdono volume. Le atelettasie lobari sono ben delimitate dalle scissure (Figura 7). Le atelettasie lobari, ma in parte anche quelle segmentali presentano in generale una configurazione triangolare con l'apice verso l'ilo polmonare e la base perifericamente. La comprensione e la localizzazione delle atelettasie richiede l'esame combinato delle due proiezioni radiografiche, antero-posteriore e latero-laterale. Molto caratteristica la falce dell'atelettasia del lobo medio in proiezione laterale, ed altrettanto l'immagine atelettasica dei lobi inferiori o delle loro piramidi basali che, nella proiezione laterale, si presentano come un sacco triangolare molto verticalizzato, con base sul diaframma e con doppio margine concavo. Le atelettasie di vecchia data si presentano quasi sempre molto compatte, con cavitazioni al loro interno, che traducono una completa destrutturazione polmonare, in cui dominano la fibrosi cicatriziale e le marcate ectasie bronchiali (Figura 7)..

- *Grosse ombre di forma rotondeggiante*: obbligano a pensare ad accessi ma anche a micetomi (aspergillomi, nei trapianta-

**Figura 7.** A: si osservano delle megabronchiectasie (freccia) raggruppate nel contesto del lobo superiore sx con parete molto ispessita ed aspetti a livello idroaereo (freccia tratteggiata). B: la freccia indica il limite ben definito di una atelettasia strutturata e di vecchia data del lobo superiore dx; nella densità spiccano aree iperdiafane rotondeggianti, irregolari, che corrispondono a grosse bronchiectasie ripiene di aria.



ti), ed anche alle eccezionali associazioni di cisti broncogene congenite suppurate o alle cisti idatidiche. Tuttavia, immagini opache rotondeggianti, anche di grosse dimensioni, possono essere rappresentate da grosse bronchiectasie cistiche, ri-piene di essudato, talora anche con livelli idroaerei (Figura 7).

## 6. Altre immagini di trasparenza alterata

- *Le ombre ilari.* Esse sono costituite da quell'insieme di strutture fortemente ipotrasparenti concentrate bilateralmente sulla soglia centrale del mediastino: le diramazioni bronchiali, i grossi vasi arteriosi, venosi e linfatici, i linfonodi ilari e il connettivo lasso che le sostiene e le collega. In condizioni normali tali ombre a contorno irregolare radiato, sono nel complesso tenui non molto espanse e le strutture al loro interno, quando visibili, sono relativamente distinte. Le ombre ilari si addensano e si ingrossano con varia intensità e morfologia in diverse condizioni patologiche: a) l'infiammazione bronchiale e broncopolmonare acuta/subacuta ne esalta l'evidenza per l'edema delle pareti bronchiali, l'eventuale dilatazione dei vasi, l'ingrossamento dei linfonodi e l'eventuale edema del connettivo lasso; b) i processi infiammatori cronici, oltre ai possibili aspetti delle condizioni acute, con l'ispessimento e la dilatazione dei rami bronchiali, vedono il formarsi di un tessuto fibroso denso che conferisce alle ombre ilari un profilo sfrangiato e travato di forte opacità. Le ombre lineari polmonari descritte più sopra hanno spesso origine da queste ombre ilari e ne sono la continuazione periferica. Benché non correlate alla pneumopatia CF, vanno considerate le anomalie ilari in cui predomina l'adenopatia (tbc, tumori, sarcoidosi, etc).

- *Polmone a vetro smerigliato.* Si tratta di una perdita di trasparenza di aree più o meno estese del parenchima polmonare. Non è un reperto caratteristico della pneumopatia FC: dominante è l'aspetto sabbioso, appunto di vetro smerigliato. Si ritrova con diverse sfumature nel polmone umido del neonato, nell'edema polmonare, nella polmonite interstiziale nelle sue fasi iniziali, nell'emosiderosi polmonare, nelle emorragie del parenchima polmonare, nelle sindromi di inalazione liquida.

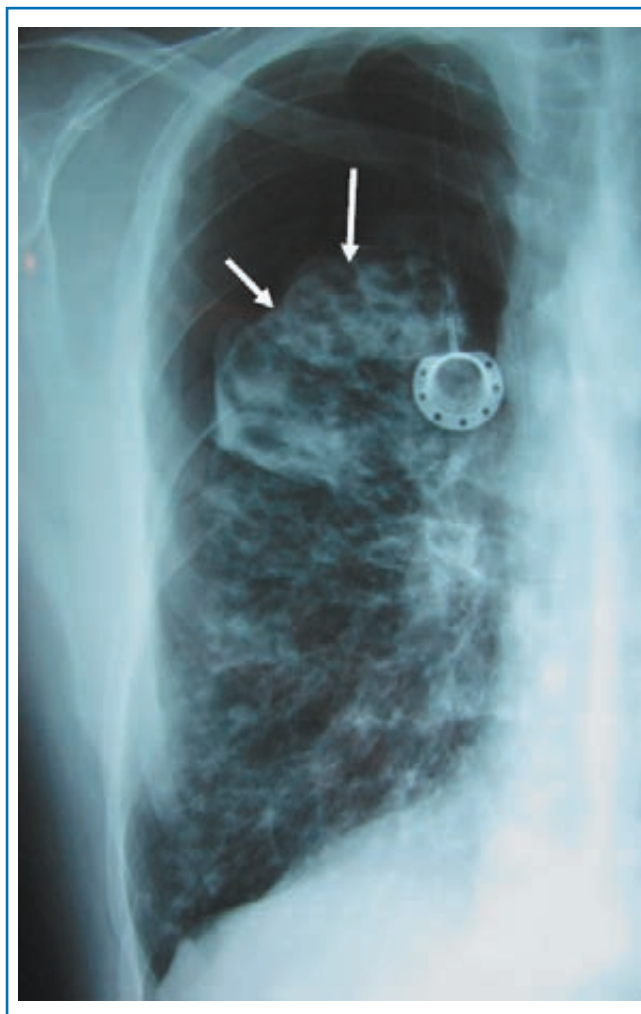
- *Polmone iperlucente.* Anche questo è un reperto non caratteristico in FC ma va tenuto presente. Si tratta di aree più o meno estese di ipertrasparenza, dovute alla mancanza o drastica riduzione di vascolarizzazione o alla distensione gassosa (air trapping) in rapporto alla broncoostruzione. La distinzione tra le due cause è possibile con la TAC in espirio (air trapping) e mezzo di contrasto (ipovascolarità).

- *Aria nei tessuti molli toracici.* E' la condizione di enfisema sottocutaneo, che si associa di solito a pneumomediastino o a perdita d'aria in prossimità di un tubo di drenaggio pleurico.

## 7. Radiologia del cavo pleurico

Il cavo pleurico, con i suoi due foglietti viscerale e parietale, in condizioni normali non è distinguibile (è una cavità virtuale). Lo diviene quando al suo interno si raccolgono liquido o gas o formazioni solide.

- In FC si possono osservare, concomitanti a lesioni parenchimali, *opacizzazioni degli sfondati pleurici* (gli approfondimenti angolari a ridosso della parete toracica sia in proiezione antero-posteriore che laterale, posteriormente) dovute a piccoli versamenti liquidi (pleurite reattiva) o a loro consolidazione fibrosa. Eccezionali sono i grandi versamenti pleu-



**Figura 8.** Il pneumotorace apicale dx è evidente per l'iperdiafania che interessa quasi il terzo superiore del polmone dx, ed il collasso del lobo superiore (freccie) che è perciò più addensato (le aree iperdiafane nel suo contesto corrispondono a megabronchiectasie). Le aderenze pleuriche prodotte dal trattamento di un precedente pneumotorace a dx, impediscono il collasso della parte inferiore del polmone, che è ben aderente alla parete toracica. La metà inferiore del polmone è costellata di tipiche ombre nodulari, miste a piccole ombre ad anello. Si osserva in zona paramediastinica dx un Port metallico con il catetere che finisce nella vena cava superiore.

rici purulenti (piotorace) eventualmente associati a raccolta d'aria (piopneumotorace), dovuti a rotture di raccolte ascessuali parenchimali, eventi appartenenti prevalentemente al passato della FC.

- Il pneumotorace (PNX) è invece evento non raro anche oggi, nelle fasi avanzate della malattia polmonare. La raccolta d'aria nel cavo pleurico è legata prevalentemente a rottura di bolle d'aria subpleuriche ipertese. Abitualmente l'aria contorna il polmone interessato e, in posizione eretta, tende a raccogliersi nelle parti alte del torace. Può trattarsi di una banda aerea di ridotte dimensioni o una raccolta importante che comprime il polmone sottostante, che appare più o meno collassato e ipotrasparente (Figura 8). In genere la rottura è autolimitante e la raccolta aerea è stabile. Talora, specie se la rottura crea comunicazione con una via aerea



pervia, il cavo pleurico può ricaricarsi in continuazione e addirittura con meccanismo a valvola (l'aria entra nell'inspirio ma non esce nell'espriro): è il pericolosissimo pneumotorace ipertensivo, che può portare a collasso completo del polmone interessato. In realtà, in FC il collasso polmonare è in genere limitato perché il polmone coinvolto è piuttosto rigido per fibrosi avanzata e può avere briglie aderenziali pleuriche. Più frequentemente la raccolta pneumotoracica si estrinseca nella componente basolaterale e apicale del cavo pleurico, ma può espandersi oppure localizzarsi anche nel tratto mediastinico del cavo (*pneumomediastino*). In tal caso la raccolta d'aria si evidenzia come banda nera che contorna i margini mediastinici del polmone e l'ombra cardiaca. Il pneumomediastino può aprirsi la strada verso il tessuto sottocutaneo delle parti alte del torace (enfisema sottocutaneo): visibile come trasparenza che scolla i tessuti molli. E' questa anche una complicanza non rara nelle manovre di accesso alla vena succlavia per l'inserimento di cateteri totalmente impiantabili o può complicare la posizione di un drenaggio pleurico per PNX.

### 8. Il punteggio radiologico di Chrispin e Norman

E' stato il primo criterio di quantificazione del danno polmonare in FC attraverso il radiogramma toracico. Il punteggio di Chrispin e Norman è stato ed è ancora impiegato largamente in Europa anche come marcatore per studi clinici ed epidemiologici. Altri criteri di punteggio radiologico sono stati sviluppati in seguito, specie nel Nordamerica, ma quello di Chrispin e Norman conserva una sua validità ed ha il pregio della semplicità, congiunto ad una valenza pedagogica nell'esame dei dettagli radiologici. Esso prevede l'esecuzione del radiogramma in due proiezioni. La proiezione latero-laterale assieme a quella antero-posteriore serve per valutare

lo stato di iperinflazione, che riceve uno score da 0 a 2 (0 = assenza di iperinflazione, 1 = lieve-media iperinflazione, 2 = marcata iperinflazione), ma viene utilizzata anche per integrare le informazioni ricavate dalla proiezione antero-posteriore. In quest'ultima, l'area polmonare viene suddivisa in quattro quadranti (due per ogni polmone), in ciascuno dei quali viene valutata la presenza dei quattro tipi di ombre (lineari, nodulari, anulari, grosse ombre), come dettagliate in precedenza. Per ciascuno dei 4 quadranti, ciascuno dei quattro tipi di ombre viene punteggiato con: 0 = assenza, 1 = presenza limitata, 2 = presenza diffusa. Il punteggio totale deriva quindi dalla somma dei punteggi attribuiti all'inflazione e a ciascuno dei 4 quadranti per ciascun tipo di ombra. Il punteggio totale massimo risulterà così di 34.

Il materiale iconografico riportato è ridotto all'essenziale. Questo testo andrebbe letto e commentato congiuntamente alla visione attenta ed "appassionata" di molti radiogrammi del torace al diafanoscopio: ciò è evidentemente non possibile ma ci preme sottolineare che nelle riunioni cliniche periodiche di discussione dei casi nei Centri FC non debbano mancare le radiografie del torace, il loro commento, insieme ai documenti di altre tecniche di imaging del torace ed ai documenti clinici.

#### Gianni Mastella

Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica, Verona  
([gianni.mastella@azosp.vr.it](mailto:gianni.mastella@azosp.vr.it))

#### Cesare Braggion

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

### Riferimenti bibliografici:

- Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974; 2:101-105
- Fraser and Paré's *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed, 4 vols. Ed. by Richard S. Fraser, Nestor L. Müller, Neil Colman, and P. D. Paré. Philadelphia, Pa: Saunders, 1999. ISBN 0-7216-6194-7
- Farrel PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:230-240
- Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:302-305
- Anjorin A, Schmidt H, Posselt Hg, et al. Comparative evaluation of chest radiography, low-field MRI, the Shwachman-Kulczycki score and pulmonary function tests in patients with cystic fibrosis. *Eur Radiol* 2008; 18:1153-1161



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

## Caso 5



Paziente di 40 anni con insufficienza pancreatica e buono stato nutrizionale. Ha eseguito trapianto bipolmonare nel 2001. L'andamento della spirometria è stabile (FEV1 80-90% pred.). Il quadro anatomico polmonare è nella norma. Le vie aeree superiori sono colonizzate cronicamente da *Stafilococco aureo* e *Pseudomonas aeruginosa*. Da segnalare frequenti episodi di DIOS, il più grave alcuni mesi dopo il trapianto, per il quale è stato necessario eseguire ileostomia a cui è eseguita ricanalizzazione 3 mesi dopo. Un solo episodio di rigetto acuto sintomatico dopo circa 4 anni dal trapianto. Diabete in insulina dal settembre 2001 ben controllato.

Buon andamento clinico fino a maggio 2008 in terapia antirigetto con azatioprina, tacrolimus e prednisone 15 mg a giorni alterni. In questo periodo comparsa di linfadenomegalia latero-cervicale bilaterale associata ad importante metrorraggia e presenza di ecchimosi agli arti e al tronco. Agli esami ematici di routine sono patologici Hb (56 g/L) e piastrine (48000/mm<sup>3</sup>), indici di flogosi normali; sierologia e/o PCR per EBV, CMV, HHV8, micobatteri, adenovirus, HIV, HCV, HBV, parvovirus, toxoplasma, bartonella negativi; assetto linfocitario: deplezione periferica di linfociti B. Rx-torace negativo. All'ecografia addominale nulla da segnalare a carico degli organi endoaddominali, ma aumento di volume dei linfonodi del tripode celiaco (diametro max 3 cm). La TAC torace-addome con mdc mette in evidenza numerosi e grossolani pacchetti linfonodali in sede mediastinica (diametro max 2.9 cm) ed in sede mesenterica (diametro max 3.5 cm). Anche la PET globale corporea conferma un quadro di "malattia nodale sovra e sottodiaframmatica". Ulteriore approfondimento diagnostico: alla biopsia osteo-midollare "midollo emopoietico mieloeitroide esente da localizzazione di proliferazione linfoide atipica"; all'aspirato midollare "l'analisi citogenetica non ha messo in evidenza anomalie cromosomiche di natura clonale"; la biopsia del linfonodo latero-cervicale del collo ha mostrato "processo linfoproliferativo post-trapianto, EBV negativo, con componente plasmacellulare matura ed immatura clonale kappa e componente B-difettiva, simil Hodgkin, clonale kappa". Si conclude, in accordo con gli ematologi e trapiantologi, su "pre-linfoma": si sospende l'azatioprina e si riduce il livello ematico del tacrolimus a circa la metà (intorno a 5). I linfonodi si sono ridotti di volume fino a non essere più apprezzabili, l'anemia e la piastrinopenia si sono corrette spontaneamente. Alla TAC si sono dimostrati ridotti i linfonodi mediastinici (diametro max 14 mm) e quelli intraddominali (diametro max 13 mm).

**Quesito clinico:** In presenza di una condizione linfoproliferativa a diagnosi non definita ("pre-linfoma"), in fase di remissione spontanea con la sola riduzione della terapia immunosoppressiva quale è il comportamento più appropriato?

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. È indicato il monitoraggio stretto dell'immunosoppressione, dell'emocromo, della sierologia virale e della funzionalità polmonare. Eventuali indagini strumentali (radiografia torace, ecografia addominale, TAC) sono da eseguirsi nel caso di alterazioni significative degli esami indicati o comparsa di linfadenomegalia.
2. Il monitoraggio della sierologia virale, specie EBV, nel post-trapianto è un aspetto rilevante del follow-up. Esso avrebbe indicato la possibilità-probabilità di una condizione linfoproliferativa, consentendo di ridurre l'immunosoppressione ed evitare così i sintomi e gli eventi descritti. Proseguire il follow-up clinico, facendo indagini strumentali in presenza di linfonodi ingrossati o altri sintomi sospetti.
3. Dopo i 5 anni dal trapianto è opportuno ridurre la terapia immunosoppressiva (ridurre i farmaci a due e ridurre i livelli ematici da raggiungere), per evitare il danno d'organo (ad es. rene) e la patologia tumorale.
4. Il follow-up deve essere più accurato con indagini strumentali (ecografia addominale e radiografia del torace) almeno ogni 3-4 mesi nel primo anno. Nel caso di un sospetto linfonodo neoplastico eseguire TAC e successiva biopsia per definire il prima possibile la diagnosi.
5. Essendo la situazione ritornata alla normalità dal punto di vista clinico ed essendo regredito l'interessamento linfonodale, riprendere l'immunosoppressione come in precedenza, che aveva garantito assenza di segni di rigetto cronico. Nel caso di comparsa di ipertrofia linfonodale o altri sintomi ripetere la biopsia per arrivare ad una diagnosi definitiva.

#### Approfondimenti:

- **Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1850-1858. Epub 2007 Oct 16**
- **Cohen AH, Sweet SC, Mendeloff E, Mallory GB Jr, Huddleston CB, Kraus M, Kelly M, Hayashi R, DeBaun MR. High incidence of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1252-1255**
- **Rosenblatt RL. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54:777-86; discussion 786-7.**

a cura di: P. Funghi



## Le priorità della ricerca: è utile avere a disposizione almeno sei antibiotici da somministrare per via inalatoria?

**Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un clinico specialista di fibrosi cistica, che sottopone le sue riflessioni (R. R.), due medici specialisti di fibrosi cistica (D. Salvatore, Potenza – G. Vieni, Messina), un ricercatore (L. Galletta), due rappresentanti di istituzioni laiche onlus (G. Mastella, Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica – F. Berti, Lega Italiana per la Fibrosi Cistica) e la bioeticista (P. Funghi).**

Sono un clinico ed il mio lavoro si intreccia per molti aspetti con la ricerca. Sono convinto che il mio lavoro si arricchisce, se in prima persona progetto ed organizzo, partecipo a progetti di ricerca clinica. In questi ultimi mesi si susseguono le telefonate di aziende specializzate in ricerca di mercato per conoscere il punto di vista degli specialisti di fibrosi cistica sulle modalità di trattamento antibiotico per via inalatoria nell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. Quali farmaci si utilizzano,

quanti pazienti si trattano, quali altri antibiotici si impiegano per os o per ev, etc. Mi è sembrato un interesse un po' sproporzionato alle reali necessità. Ho deciso perciò di controllare in una banca dati delle ricerche in corso ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) quanti e quali sono i progetti correnti finalizzati a valutare l'efficacia e la sicurezza degli antibiotici per via inalatoria nell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. La situazione è riassunta dalla Tabella:

Antibiotico per via inalatoria	N° trial	Sponsor	Fase del trial	Note sul disegno del trial	N° pz. da reclutare
Aztreonam lisina soluzione	NCT 00757237	Gilead Sciences	III	vs tobramicina per 26 sett. + fase open-label	200
Fosfomicina/tobramicina soluzione	NCT 00794586	Gilead Sciences	II	Due dosi (80/20 vs 160/40 mg) alternate a aztreonam lisina per 8 sett.	120
Amikacina lipo-somale soluzione	NCT 00777296	Transave	Ib/IIa	Dose escalation per 28 gg poi 560 mg x 1/die per 6 cicli (1 mese on, due mesi off)	47
Ciprofloxacina polvere	NCT 00645788	Bayer	II	4 sett.	210
Ciprofloxacina polvere	NCT 00910351	Bayer	I	Cinetica in età 6-12 aa	24
Levofloxacina soluzione	NCT 00840333	Mpex Pharmaceuticals	Ib	Cinetica	24
Tobramicina polvere (nuovo prodotto)	NCT 00918957	Novartis	III	28 gg	100
Tobramicina soluzione	NCT 00885365	Chiesi Farmaceutici	III	Confronto tra diverse soluzioni di tobramicina 300 mg per 4 sett.	320

Certo, le formulazioni degli antibiotici sono diverse e ciò potrebbe favorire l'aderenza dei pazienti ad una terapia giornaliera, prolungata per anni. Tuttavia lo scenario comincia ad assomigliare a ciò che succede nella realtà dell'asma per i farmaci broncoattivi (broncodilatatori, steroidi) singoli o combinati tra loro: rappresentano tutti un reale vantaggio rispetto agli analoghi? Penso alla mia realtà clinica: se ho a disposizione due-tre antibiotici da somministrare per via inalatoria, ciò rappresenta un vantaggio, infatti questi si possono alternare per contribuire a ridurre le resistenze dei germi agli antibiotici. Inoltre uno o l'altro possono essere più tollerati in un singolo paziente, specie se l'irritabilità bronchiale ostacola la somministrazione di farmaci per via inalatoria. Nel contesto della terapia "soppressiva" dell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* non ne servono di più, piuttosto, sarebbe utile monitorarne l'efficacia e la sicurezza nel lungo periodo: i quesiti pratici sono infatti "quando vanno sospesi o alternati o affiancati ad altre modalità di terapia soppressiva?", "è una terapia che è utile fare sempre in modo continuativo?". Penso infatti che sia esperienza di molti verificare che gli antibiotici per via inalatoria sono efficaci in una certa fase di malattia, ma quando questa aggrava l'antibiotico-terapia "soppressiva" deve integrarsi con altri farmaci per os o per ev.

La strategia dei "low hanging fruits" dovrebbe essere collaterale alla ricerca sui nuovi farmaci correttivi del difetto di base, alla ricerca sulla fisiopatologia della malattia, sui farmaci antinfiammatori, sui nuovi antibiotici. Nel sito della Cystic Fibrosis Foundation nordamericana ([www.cff.org](http://www.cff.org)) osservo la "pipeline" dei farmaci in studio: 5 farmaci sono a disposizione dei pazienti e di questi 4 sono "low hanging fruits" (soluzione salina ipertonica, tobramicina per via inalatoria, azitromicina, ibuprofene), solo uno (RhDnase), un farmaco "mucolitico", un enzima costruito con ingegneria genetica nasce dallo studio della fisiopatologia della malattia. La "pipeline" indica certamente molti altri farmaci, che sono oggetto di ricerca anche in fase avanzata e tra questi ci sono i farmaci potenziatori e correttori la proteina CFTR, i farmaci che potenziano la clearance muco-ciliare, i vettori per la terapia genetica, antibiotici ed antinfiammatori. La ricerca per la fibrosi cistica prosegue quindi ad ampio raggio e ciò mi rassicura.

Diversi centri italiani aderiscono o hanno aderito ai progetti sopra indicati nella Tabella: l'adesione è favorita dal monitoraggio e dall'assistenza fornite dalle Clinical Research Organizations. Inoltre il pagamento da parte delle aziende di una quota per paziente reclutato rappresenta una risorsa aggiuntiva per i Centri. Questi progetti sono peraltro "pacchetti" chiusi, prendere o lasciare: lo sponsor ha necessità dei pazienti per lo studio, mette i centri nelle condizioni di cooperare al meglio, ma stabilisce il disegno dello studio ed ha l'assoluta proprietà dei dati. I singoli Centri ma soprattutto le "reti" per la ricerca clinica nordamericana (Therapeutic Development Network) ed europea (Clinical Trial Network) sapranno interagire con gli sponsor per garantire dei progetti coerenti agli obiettivi, sapranno progettare nel medio- e lungo-periodo considerando anche le priorità della ricerca, sapranno favorire la ricerca indipendente? Le aziende farmaceutiche sono una risorsa importante per la ricerca, in molte realtà certamente la più consistente per investimenti. Sono convinto che serve una sempre maggiore interazione tra le aziende ed il mondo accademico, le agenzie e le organizzazioni onlus al fine di potenziare la ricerca scientifica, secondo delle priorità condivise.

Si parla molto di ricerca traslazionale. "Cordate" di laboratori e centri integrati tra di loro per portare un farmaco dal laboratorio al malato possono funzionare ed avere respiro nel tempo se il

finanziamento è cospicuo. Le agenzie di promozione e sovvenzione della ricerca, pubbliche o private, non mancano ma hanno le forze per sostenere importanti impegni finanziari, come quelli della ricerca traslazionale? Quali sono stati i risultati della ricerca traslazionale fino ad ora? In che misura si integra con le altre modalità di ricerca?

Certo, il tema è complesso. Va crescendo la consapevolezza negli operatori sanitari, nei malati e nelle loro famiglie, negli amministratori, nella società che la ricerca è un orizzonte importante, dove tutti sono protagonisti, ciascuno con il proprio ruolo. Ho messo in fila una serie di pensieri sulla ricerca in fibrosi cistica: ho l'impressione però che ciascuno prosegua seguendo le proprie finalità. Si discute poco della ricerca tra operatori sanitari ed è effettivamente difficile avere una visione complessiva sulla "filiera" della ricerca. Io provo a fare la mia parte, perché poi dovrò utilizzare i farmaci, le novità che la ricerca produce: ripropongo il quesito di partenza "è utile avere a disposizione 6 antibiotici per via inalatoria? Esagero nei miei timori?"

**Dr. R. R.**

La domanda apre numerosi spunti di riflessione, generali e particolari, sulla ricerca clinica in CF. Tenendo conto delle variabili in gioco (tipo di germe, sensibilità e MIC, interazioni e tossicità, effetto dello sputo purulento sul farmaco, farmacodinamica, costi di tempo e di denaro) sembrerebbe opportuno ampliare le disponibilità per il clinico di strumenti adatti per gestire la pneumopatia in CF. Di fatto, un adeguato controllo della infezione polmonare cronica potrebbe ulteriormente migliorare l'andamento della pneumopatia stessa e, forse, la prognosi.

Ma il quesito stesso, in un ottica più generale, potrebbe essere: è opportuno che tanto sforzo della ricerca punti tutto nella stessa direzione, e cioè la terapia antibiotica inalatoria? Una possibile risposta è che dipende dal fatto che, proprio in base a quanto detto prima, essa offre, con maggiore probabilità, agli attori della ricerca più "soddisfazione" (soprattutto economica, sia per l'azienda che investe su qualcosa che quasi sicuramente servirà, sia per il centro che esegue la sperimentazione e che è pagato per farla).

Questi studi però arrivano e si fermano quasi sempre alla fase 3, e sorge un'altra domanda: perché mancano quasi del tutto gli studi post marketing, poco interessanti e redditizi per le aziende, ma non per i clinici? Gli RCT, uno dei migliori strumenti della ricerca clinica, hanno alcune caratteristiche / criticità ben precise, sia di natura metodologica (omogeneità solo parziale dei pazienti selezionati, necessità di approcci statistici, quindi di natura probabilistica, interazione di fenomeni conosciuti e conoscibili solo parzialmente all'interno di un sistema complesso, criteri di ammissione ed esclusione che isolano campioni di studio talvolta infrequenti in natura), sia per molti possibili conflitti d'interesse (protocolli bloccati, uso di end points poco appropriati, scelta del confronto [placebo piuttosto che altro trattamento farmacologico appropriato ed a dosaggio adeguato], proprietà dei dati e quindi bias di pubblicazione di eventuali risultati negativi), sia infine per le difficoltà nel loro "trasferimento" al singolo paziente. Portiamo l'esempio

dello studio italiano post marketing (purtroppo finora non pubblicato) sulla Tobramicina per via inalatoria, che rispetto agli RCT “storici” di questo farmaco, ha evidenziato l’assenza di variazioni significative sulla funzione respiratoria, una discreta incidenza di effetti collaterali che portavano alla sospensione del farmaco, lo scarso effetto sui giorni di ospedalizzazione e sul consumo di altri antibiotici. Di fatto, sono veri tanto i risultati degli RCT quanto le valutazioni post-marketing, ma cambia il contesto clinico. Si pone quindi una possibile risposta alla domanda fatta prima: incoraggiare gli studi post marketing, specie se indipendenti.

Altro aspetto che si potrebbe proporre è quello della partecipazione attiva dei pazienti alla ricerca clinica, non solo in termini di “casi e controlli”. I pazienti sono ancora “usati” come materia prima passiva e non come soggetti portatori di un’identità, di una interiorità, in altri termini è ancora presente la tentazione della spersonalizzazione. Il paziente conosce il vissuto della propria malattia meglio di chiunque altro, per cui se è aiutato a esprimere il proprio expertise (non solo biologico) e se è reso corresponsabile delle decisioni (paziente “esperto”) può fornire elementi utili alla ricerca. Se una terapia determina, rispetto al placebo o ad altro trattamento, una variazione non significativa del FEV1, ma aumenta il benessere del paziente, il clinico la considererà efficace ed efficiente nella gestione quotidiana della malattia? Di fatto, dovrebbe essere valorizzata anche la ricerca qualitativa, oltre alla quantitativa.

Mi sembrerebbe anche interessante potere ascoltare l’opinione dei pazienti o di loro rappresentanti sulla necessità di indagare, con gli strumenti della ricerca clinica, alcune possibili scelte terapeutiche, che altrimenti tendono ad entrare nell’uso quotidiano basandosi solo sul passaparola, oramai molto rapido ed amplificato dall’uso dei sistemi internet – mediati (forum di pazienti e genitori, social networks), e che possono portare a conflitti fra fautori e contrari verso un certo trattamento (vedi il tragico (o tragicomico) esempio della cura Di Bella o, per essere più vicini al mondo fc, alle discussioni sull’uso del glutathione o dell’aglio).

Infine, credo che bisognerebbe ricorrere maggiormente all’uso della ricerca epidemiologica, basata sull’uso dei registri di patologia. Un adeguato uso delle conoscenze di questi preziosi strumenti potrebbe consentire di valutare adeguatamente le aree grigie della conoscenza, le abitudini prescrittive ed il gradimento di alcuni trattamenti da parte dei pazienti e la loro efficacia in un contesto generale nazionale, internazionale o globale.

Di fatto, è un invito ad una maggiore conoscenza per potere programmare, scegliere, indirizzare le linee principali della ricerca. Ci sarebbe necessità di un “governo della ricerca” in termini di pianificazione, scelta e condivisione degli obiettivi. 6 trattamenti antibiotici sono indice di disorganizzazione, i diversi sponsor non si parlano, non collaborano, sembrano più tesi verso la gara a “chi arriva prima” a trovare il rimedio più efficace e più redditizio.

Concludendo, la domanda iniziale dell’anonimo clinico, come tutte le domande intelligenti ed aperte non ha una sola risposta e apre la strada ad ulteriori domande e riflessioni. Il parlare di questi fatti, senza essere proni alle esigenze del marketing è comunque un buon principio: è necessaria adeguata forza, unione e collaborazione per ottenere risultati concreti.

**Donatello Salvatore,**  
**Centro Regionale di riferimento per la Fibrosi Cistica**  
**della Regione Basilicata, Potenza**  
 ([donatello.salvatore@libero.it](mailto:donatello.salvatore@libero.it))

Negli ultimi anni gli specialisti di FC hanno letto o sentito parlare molto delle diverse modalità di trattamento antibiotico inalatorio dell’infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. Attualmente ci sono ben 8 trial che stanno valutando diversi antibiotici per aerosol. Mi sembra un interesse sproporzionato rispetto alle reali necessità e ai vantaggi che possono derivare dall’avere a disposizione molti antibiotici per uso inalatorio. Nella pratica clinica il vantaggio di avere a disposizione 2-3 antibiotici da somministrare per via inalatoria per controllare l’infezione cronica da *Pseudomonas* risiede nella loro possibile alternanza per ridurre l’insorgenza di resistenze nei germi. Inoltre uno di questi potrebbe essere meglio tollerato rispetto agli altri in un singolo paziente. Nel contesto della terapia “soppressiva” dell’infezione polmonare cronica da *Pseudomonas* non ne servono di più. Piuttosto sarebbe utile monitorarne l’efficacia e la sicurezza nel lungo periodo, conducendo degli studi post-marketing. Questi ultimi dovrebbero dare risposta ad alcuni quesiti pratici: “quando gli antibiotici inalatori vanno sospesi o alternati o affiancati ad altre modalità di terapia soppressiva?”; “è una terapia che è utile fare sempre in modo continuativo?”.

Da queste osservazioni e da uno sguardo generale alle revisioni sistematiche ed a vari studi sui diversi aspetti della fibrosi cistica pubblicati o in corso derivano diverse considerazioni:

- numerose **research questions** rilevanti per i pazienti FC vengono ignorate dai ricercatori; di conseguenza mancano robuste prove di efficacia per supportare o meno diversi tipi di intervento, potenzialmente molto efficaci;
  - c’è un interesse sproporzionato a condurre e pubblicare studi in cui le **research questions** sono poco rilevanti in funzione delle reali necessità di pazienti e medici;
  - quando le research questions sono apparentemente rilevanti, gli **outcome misurati** sono spesso surrogati, di dubbia rilevanza clinica;
  - a volte le research questions e gli outcome sono rilevanti, ma la bramosia della pubblicazione fa sì che gli autori dello studio vadano più alla ricerca di **significatività statistiche**, che non sempre coincidono con una **significatività clinica**, cioè con una reale utilità per pazienti e medici (per es. quanti pazienti devo trattare per ottenere un beneficio? Qual è il rapporto costo/beneficio? Ha lo studio una buona validità interna ed esterna?);
  - nel campo della FC molti studi sono condotti su pochi pazienti, perciò i risultati non sono generalizzabili. In molti paesi (Italia compresa) ciò dipende dalla difficoltà ad organizzare studi multicentrici per scarsa capacità di interazione tra operatori di centri diversi;
  - nell’ambito della FC c’è scarsa tendenza a condurre (e pubblicare) **studi osservazionali post-marketing**, che farebbero capire l’effettiva generalizzabilità dei risultati di alcuni studi e la reale efficacia e sicurezza di farmaci introdotti in commercio, alcuni dei quali molto costosi.
- In un’epoca in cui per la ricerca non sempre si investono



fondi ed energie sufficienti i ricercatori dovrebbero ottimizzare le loro attività. Le research questions dovrebbero sempre essere rilevanti, orientate verso reali necessità di pazienti e professionisti, che dovrebbero rappresentare le priorità della ricerca. Sarebbe importante potenziare e mantenere nel tempo una sana e corretta interazione dei centri e delle reti di ricerca con le aziende farmaceutiche, gli sponsor, le organizzazioni. Dalle aziende farmaceutiche possono derivare risorse fondamentali per la ricerca, a volte essenziali. Tutto ciò, però, si potrà tradurre in una ricerca efficace solo nel momento in cui i ricercatori riusciranno a non farsi sovrastare dalla pressione delle case farmaceutiche o da “incentivi perversi” nel decidere quali ricerche devono essere condotte (e pubblicate!), riuscendo a realizzare ricerche indipendenti e adeguate alle priorità dei pazienti. La strategia dei “low hanging fruits”, come lo sono gli antibiotici inalatori in fase di studio, dovrebbe essere collaterale alla ricerca sulla fisiopatologia della malattia e su terapie più decisive per i pazienti FC, quali farmaci potenziatori o correttori del CFTR, nuovi antibiotici e antinfiammatori, vettori per la terapia genica. In quest’ottica se da un lato è incoraggiante il fatto che la ricerca sulla fibrosi cistica prosegue ad ampio raggio e che sono oggetto di ricerca anche in fase avanzata alcuni dei farmaci sopra menzionati, dall’altro è deludente osservare lo spreco di risorse economiche ed umane per studi non coerenti con le necessità dei pazienti FC. È deludente osservare come la mancata ottimizzazione delle risorse, unitamente ai continui “tagli” che i fondi destinati alla ricerca scientifica subiscono, contribuiscano al mancato decollo della ricerca traslazionale, che è quella ricerca pre-clinica che produce risultati rapidamente trasferibili all’attività clinica. “Cordate” di laboratori e centri integrati tra di loro per portare un farmaco dal laboratorio al malato possono funzionare ed avere respiro nel tempo solo se le risorse finanziarie sono cospicue.

In conclusione la ricerca scientifica rappresenta la principale fonte di speranza per i pazienti affetti da una patologia cronica come la FC. Se si riuscirà a colmare le sue attuali lacune allora si che potrà diventare ancora più decisiva per la loro vita futura e decisamente più “etica”.

**Giuseppe Vieni,**  
**Centro Fibrosi Cistica, Messina**  
 (giuseppevien@libero.it)

Il quesito posto sull’utilità di sperimentare un numero così elevato di antibiotici per via inalatoria affronta un problema molto attuale e importante nel campo della FC. In effetti, la ricerca scientifica in ambito accademico ed industriale inizia a fornire una serie di nuovi strumenti terapeutici la cui efficacia in vivo deve essere valutata attraverso studi clinici. Infatti, l’esame delle terapie già disponibili o in corso di sperimentazione per il trattamento della fibrosi cistica (FC) rivela un panorama piuttosto ampio e promettente. Se ci colleghiamo al sito internet della Cystic Fibrosis Foundation utilizzando il link relativo alla “drug development pipeline” (<http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>) notiamo che la malattia viene affrontata con molti approcci diversi: non solo nuovi antibiotici, agenti antinfiammatori,

mucolitici ed altri trattamenti che favoriscono la funzione mucociliare, ma anche farmaci che mirano a ripristinare la funzione della proteina CFTR mutata. Se confrontiamo la situazione attuale con quella di pochi anni fa ci accorgiamo di un significativo progresso che ha fatto avanzare molte terapie, dai laboratori di ricerca alla sperimentazione clinica. Questi progressi sono anche il risultato delle maggiori conoscenze scientifiche e dei miglioramenti tecnologici che hanno reso possibile lo sviluppo di farmaci innovativi quali i “potenziatori” (es. VX-770), i “correttori” (es. VX-809) e i soppressori delle mutazioni nonsense quali PTC-124.

I potenziatori sono molecole che stimolano l’attività della proteina CFTR e quindi sono particolarmente efficaci per le mutazioni di classe III, ad esempio G551D, in cui è presente un deficit di attività della proteina mutata. Il potenziatore VX-770 sembra aver superato con successo studi clinici di fase I e 2 mostrando una normalizzazione dei valori del test del sudore ed un miglioramento dei potenziali nasali nei pazienti trattati. I correttori sono invece farmaci rivolti al difetto di base causato da DeltaF508 e da altre mutazioni di classe II. In effetti, la mutazione DeltaF508 provoca due tipi di difetti che colpiscono la proteina CFTR. Il difetto più importante è costituito dall’incapacità della proteina mutata di maturare correttamente. Di conseguenza gran parte della proteina CFTR con la mutazione DeltaF508 non raggiunge la superficie delle cellule e viene degradata prematuramente. È proprio questo difetto di maturazione che può essere “riparato” utilizzando correttori quali VX-809. Questo composto è in corso di studi di fase 2. Non sono disponibili ancora risultati su tollerabilità ed efficacia. Il secondo difetto della mutazione DeltaF508 è un deficit di attività assimilabile a quello delle mutazioni di classe III che rende quindi la mutazione DeltaF508 sensibile anche ai potenziatori. Il composto PTC-124 è invece utilizzato per sopprimere le mutazioni nonsense (es. G542X) che appartengono alla classe I. Il PTC-124 ha mostrato risultati positivi in diversi studi clinici anche se la sua efficacia può variare a seconda degli individui.

I medici dei centri FC hanno quindi a disposizione uno spettro abbastanza ampio di nuove molecole da sperimentare. Questa situazione rappresenta un’opportunità ma anche un problema, per il difficile compito di selezionare le molecole ritenute più promettenti. I centri clinici si trovano nella situazione di dover scegliere tra sperimentazioni più tradizionali e “sicure”, quali quelle sugli antibiotici, e i nuovi tipi di studi sui farmaci che correggono il difetto di base. Tra l’altro, lo studio di potenziatori, correttori ed altri farmaci rivolti al ripristino del trasporto di cloruro richiede la messa a punto di nuove competenze e protocolli per la verifica dei risultati, quali la misurazione dei potenziali nasali. Se da una parte è comprensibile una certa prudenza verso l’inizio di nuove sperimentazioni, dall’altra è essenziale comprendere che le nuove molecole possono rappresentare un’opportunità molto importante per il trattamento della FC. Appare quindi necessario iniziare in maniera coordinata una valutazione delle priorità della ricerca clinica per la FC rivolta anche all’ottimizzazione delle risorse finanziarie ed umane.

**Luis V. Galletta**  
**Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto “G. Gaslini”,**  
**Genova**  
 (galletta@unige.it)

Non so se il problema vero sia quello del numero di antibiotici (tradizionali) a disposizione per via inalatoria. In realtà, la tobramicina, il più usato di questi antibiotici, insieme alla colimicina, può avere problemi di resistenze e poter disporre di antibiotici alternativi potrebbe rappresentare un vantaggio. C'è semmai da chiedersi quale possa essere l'utilità di confrontare due soluzioni diverse di tobramicina, ma che forse tanto diverse non sono, se non quella commerciale. Ben vengano i chinolonici, ma c'è da chiedersi se l'inalazione breve di una formulazione in polvere (indicata nei due trial in corso), così come quella impiegata anche in un trial per tobramicina, abbia reali chances di successo. L'antibiotico non è come un broncodilatatore, che sfrutta anche l'assorbimento per essere efficace per via inalatoria: l'antibiotico ha bisogno di tempi relativamente lunghi per superare le barriere ostruenti delle vie aeree e per essere depositato in sufficiente concentrazione alla periferia del tratto respiratorio, sede principale per il suo effetto. Da questo punto di vista è dubbio anche il vantaggio che possono offrire i nebulizzatori di nuova concezione, che reclamano, a favore del paziente, una assoluta brevità dell'inalazione della stessa dose rispetto ai nebulizzatori jet tradizionali. Amikacina e aztreonam lisina, per stare alla lista dei clinical trials in corso, potrebbero rappresentare l'alternativa ragionevole (test di sensibilità alla mano) a tobramicina e colimicina.

Ma, per tornare al punto di partenza, il problema vero oggi per la fibrosi cistica è probabilmente quello delle priorità della ricerca. Per stare nell'ambito degli antibiotici, c'è da chiedersi perché, dopo le migliaia di studi di base su possibili nuove molecole antibatteriche, molti dedicati ai patogeni resistenti ed emergenti in FC, ancora niente abbiamo in mano per far fronte alle infezioni intrattabili. Non c'è forse una frammentazione della ricerca che fatica a mettere insieme progetti strategici convergenti e sinergici nelle direzioni che si sono rivelate più promettenti verso il bersaglio? Oggi si conoscono in realtà bersagli nuovi per la terapia antibatterica, ma le modalità per aggredirli sembra si fermano alle prove di principio, agli esperimenti in vitro ed in parte a quelli su modelli animali. Lo stesso dicasi per i farmaci potenzialmente attivi sull'infiammazione polmonare. Anche qui una miriade di studi, con risultati brillantissimi in vitro e talora su modelli animali di infiammazione, ma è scoraggiante constatare che in pratica siamo ancora fermi al cortisone, con tutti i suoi limiti, e, con qualche mal riposta illusione, all'ibuprofene. Si dirà che l'ambito dell'infiammazione, così complesso ed articolato e con bersagli potenziali numerosi e ancora maldefiniti, è difficilissimo da approcciare sul piano terapeutico. Ma è legittimo ancora chiedersi se non vi sia un difetto sostanziale di organizzazione della ricerca, che è fertilissima nel produrre idee e risultati sperimentali interessanti ma che fatica a dar seguito a tali iniziative, che sembrano spesso smorzarsi sul nascere.

E' evidente che il crescente interesse per molecole orientate a correggere o a compensare il difetto di base rappresenta oggi una priorità della ricerca. Essa peraltro ha bisogno di enormi investimenti e non sembra molto interessare l'industria farmaceutica, date le limitate prospettive di mercato che tale ricerca comporta, ma senza il contributo dell'industria sarà difficile fare molti passi in avanti. Un meritevole ed eccezionale esempio peraltro va ravvisato nel gruppo Vertex in Usa, sul quale la FC Foundation americana ha coraggiosamente e

generosamente investito, e qualcosa forse sta succedendo. E' un buon esempio di ricerca traslazionale, ma qui il problema della ricerca indipendente è obbligato comunque a segnare il passo.

Va sottolineato peraltro che, al di là della necessità di aprire verso terapie farmacologiche innovative, vi sono priorità di ricerca clinica che vanno identificate all'interno dei comportamenti diagnostici e terapeutici correnti, quelli che comunque hanno consentito di migliorare e prolungare la vita dei malati FC. Molte delle pratiche terapeutiche correntemente adottate sono basate sulla consuetudine, sul buon senso e talora sull'empirismo, meno sull'evidenza provata. Un buon esempio di questo lo si può ricavare dal tentativo recentemente fatto di elaborare linee guida per il trattamento dell'esacerbazione polmonare (*Flume PA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:802-8*). Da quel documento di consenso non risulta praticamente intervento terapeutico che goda di sicura evidenza o ne gode in misura del tutto insufficiente. Dunque, questo è l'ambito in cui i clinici hanno la possibilità di aggregarsi per mettere sotto processo le consuetudini e per elaborare protocolli e strategie di migliore dimostrabile efficacia ed eventualmente per semplificare e contenere interventi inutili, spesso gravosi per il malato o possibilmente dannosi. Anche questo ha i suoi costi, ma probabilmente essi sono più sostenibili: il problema diventa, anche da noi in Italia, ideativo sì ma motivazionale ed organizzativo soprattutto. Concordo infine che tra operatori sanitari vi sia scarso interesse al dibattito sulla ricerca, sui bisogni di ricerca e sulla sua metodologia. La promozione di ricerca clinica e la relativa offerta di supporto economico fatta negli ultimi anni dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica in tale area ha prodotto scarsissime e deboli risposte in Italia.

**Gianni Mastella**

**Direttore Scientifico, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Verona**

([gianni.mastella@azosp.vr.it](mailto:gianni.mastella@azosp.vr.it))

Sono stato coinvolto in questa discussione come 'voce dei pazienti', in quanto presidente della Lega Italiana Fibrosi Cistica e genitore di un ragazzo di 19 anni affetto da questa patologia.

Non credo che spetti a noi genitori o pazienti dire se sia utile avere a disposizione 6 antibiotici per via inalatoria o se sia 'economico'. La risposta al quesito richiede competenze tecniche che forse pochissimi tra noi hanno, ma che rischiano comunque di risultare distorte dalle ansie legate a un coinvolgimento emotivo troppo diretto.

Quello che invece è certo è che molti di noi vedono antibiogrammi con elencate una decina di sostanze che negli anni presentano un numero crescente di resistenze. Percepriamo con una punta di ansia che le scelte a disposizione progressivamente si assottigliano e la domanda che ci poniamo è: "e dopo?" Aver a disposizione un numero maggiore di farmaci per noi è dunque sicuramente consolatorio, tranquillizzante. Da qui a dire che è anche 'utile' ed 'economico' (nella accezione più vasta del termine) il passo mi rendo conto che è lungo.

Ben diverso è il discorso che riguarda la ricerca più in generale, la produzione e la sperimentazione di nuovi farmaci. C'è la consapevolezza nei pazienti, che molti nuovi prodotti si stanno affacciando e che vanno a colpire aspetti diversi della malattia. Il timore è che non ci siano sufficienti risorse per sperimentarli tutti nel tempo più rapido possibile, e il tempo per noi è elemento fondamentale. Ci rendiamo conto che un successo in questo campo dipende in buona parte anche dalla organizzazione di reti di ricerca clinica, adeguatamente supportate dalle associazioni dei pazienti sia finanziariamente che fornendo la materia prima essenziale: i pazienti stessi. Perché i numeri siano sufficienti è fondamentale costruire una rete nazionale che sia in grado di interagire con altre reti a livello internazionale, intercontinentale.

Ho l'impressione che quello della ricerca clinica sia uno dei settori della ricerca dove siamo più fragili. In Italia ci sono Centri che partecipano meritoriamente alla sperimentazione di farmaci con un piano che non è però 'governato' dalla Società Scientifica quanto piuttosto dalle case farmaceutiche. Di contro anche le risorse dei privati sono andate prevalentemente a sostenere la ricerca di base. La recente esperienza europea con la creazione di una rete di ricerca clinica (Clinical Trial Network) è appena agli inizi e non comprende ancora tutti i Centri che in Italia si muovono in questo settore. Sono sforzi che vanno sostenuti anche da parte delle associazioni dei pazienti e la LIFC contribuirà assieme alle altre associazioni nazionali a consolidare questa esperienza.

Il tentativo che va messo in essere è quello di ottimizzare l'esistente, tentando di dare ordine a tutta la filiera della ricerca, compresa quella traslazionale. Importante per arrivare a questo è un rafforzamento del ruolo della Società scientifica e parimenti degli altri soggetti che operano sia in Italia che all'estero, a partire dalle associazioni dei pazienti. Solo condividendo le strategie sarà possibile svolgere al meglio il proprio ruolo nella suddivisione dei compiti e delle competenze all'interno di una visione complessiva. In tutto questo sarà importante mantenere chiari anche i rapporti con il mondo delle case farmaceutiche, motore economico indispensabile ma portatore di interessi non sempre coincidenti con i nostri. Rimando per questo all'intervento di Franck Dufour, rappresentante dell'associazione dei pazienti francesi, a Brest al congresso della ECFS.

**Franco Berti**  
**Lega Italiana Fibrosi Cistica**  
 (presidente@fibrosicistica.it)

I quesiti posti dal Dr. R.R. si snodano, si intrecciano in modo complesso e stimolante e interpellano le nostre specifiche professionalità, provenendo da un contesto ben definito ed esplicitato in un'affermazione iniziale che ritengo meriti una prima sottolineatura: "Sono un clinico ed il mio lavoro si intreccia per molti aspetti con la ricerca. Sono convinto che il mio lavoro si arricchisce, se in prima persona progetto e organizzo, partecipo a progetti di ricerca clinica". Come bioeticista non posso che sostenere che è proprio da qui che occorre partire per tentare di rispondere al quesito di partenza. Clinica e ricerca non solo hanno una comune

appartenenza, ma si sostanziano vicendevolmente, facendo del clinico inevitabilmente un ricercatore che, qualora indossi le vesti di sperimentatore, non subisce un cambio d'identità, ma si esprime con una particolare modalità assistenziale, accoglie una risorsa propria della sua professione ed offre un'opportunità ai suoi assistiti mantenendosi sugli stessi binari etici, giuridici e deontologici che attraversano l'*ars medica*. Il principio fondamentale della relazione terapeutica che vede nella persona assistita sempre un soggetto, mai un oggetto, di cura e di tutela, resta saldo anche nella sperimentazione: essa non si deve mai realizzare "sull'uomo" ma "con l'uomo", affinché non debba mai accadere che, come afferma B. Brecht ne "La vita di Galileo", tra gli scienziati e l'umanità si scavi un abisso così grande che ad ogni *eureka* rischi di rispondere un grido di dolore universale. Non sono solo i diritti di uno o più individui ad essere violati in una sperimentazione mal disegnata e mal condotta da un punto di vista scientifico, metodologico ed etico, ma è l'umanità nella sua concreta espressione di fragilità che verrebbe ferita nella non risposta ai suoi specifici bisogni di salute, nella sua strumentalizzazione per fini a lei estranei, nella violazione del suo diritto alla salute. Questi principi sono alla base dei timori del Dr. R.R., un medico che proprio perché clinico sa di non dover entrare nel complesso mondo della ricerca in modo passivo, ma quale "soggetto" della ricerca clinica stessa. Il clinico sa che il rapporto che instaura con il suo assistito, è un rapporto di responsabilità (etica, deontologica e giuridica) che richiede non solo di dover rispondere delle sue azioni (il già fatto), ma anche della progettualità; la responsabilità comporta non solo il rispondere delle proprie azioni come soggetti in grado di agire con consapevolezza e volontà, ma anche la capacità di orientare il proprio comportamento. Il clinico vive quotidianamente relazioni terapeutiche con soggetti che si affidano (fiducia) alle sue cure in quanto portatori di bisogni di salute cui responsabilmente deve rispondere, condividendo con loro un percorso in cui sia gli obiettivi che le modalità devono essere chiaramente enunciati e, se condivisi, acconsentiti. Questo vuol dire prendere sul serio la libertà umana e quindi rispettare la sua dignità. Queste regole del "gioco" non valgono solo per i pazienti, ma per tutti i soggetti della ricerca: lo sperimentatore può garantire tutto questo ai suoi assistiti se e nella misura in cui preserva la sua dignità e libertà professionale, essendo un partner della ricerca e non un territorio di reclutamento sulla base di interessi estranei (o solo parzialmente comuni) di enti che a propria misura definiscono obiettivi, metodologia e interpretazione dei risultati. Il clinico, anche quando indossa la veste di sperimentatore, non può non chiedersi in prima persona ciò che si chiede il Dr. R. R. nell'ambito della fibrosi cistica: i farmaci in sperimentazione rappresentano tutti un reale vantaggio rispetto agli analoghi? Il termine vantaggio spalanca un'enorme finestra su un panorama che non possiamo qui analizzare, ma la cui complessità e spesso ambiguità non sfugge a nessuno. I soggetti della sperimentazione sono molteplici e quindi anche i loro interessi si coniugano al plurale, è ovvio, ma ciò che non risulta sempre intuitivo è l'intersezione degli interessi, la proporzione rispetto ai costi che singolarmente i vari partners devono pagare. È qui che il clinico non può chiudere gli occhi, né per se stesso, né per i pazienti che a lui si affidano, perché, come dice il Dr. R. R., "io dovrò utilizzare i farmaci" e quindi dovrò essere in grado di rispondere ai miei

assistiti non solo sulle domande che mi faranno, ma anche su quelle che non saranno in grado di elaborare, in quanto non sempre il loro sguardo ha la capacità di leggere oltre il visibile. Non è la casa farmaceutica che realizza un rapporto di cura di tipo fiduciario con l'assistito, ma è il clinico che deve offrire risposte ai bisogni di salute condividendo con il paziente tutte le aree di incertezza che caratterizzano la clinica e tanto più la sperimentazione. La condivisione dell'incertezza però non contempla, come ben evidenziato dal Dr. R. R., la confusione degli obiettivi che rende estremamente manipolabile la restituzione dei risultati.

L'affermazione "non servono più farmaci, piuttosto, sarebbe utile monitorarne l'efficacia e la sicurezza nel lungo periodo", evidenzia una divaricazione di obiettivi tra clinico-sperimentatore e industria che ci obbliga ad una sosta: di che natura? Etica? Scientifica? Qui la risposta è evidente: la sperimentazione è giustificata dalla necessità di rispondere ad un reale bisogno di salute e se l'obiettivo non trova un fondamento scientificamente valido quella ricerca non potrà mai essere etica. Ciò che non è

scientificamente corretto non potrà mai essere etico.

Non basta chiedersi quanto costa una ricerca, occorre essere consapevoli anche di quale sia il guadagno e per chi. La visione deve essere ampia se volete esprimere un significativo giudizio sulle sperimentazioni che come clinici vi vengono proposte, circa la loro adesione o meno alle reali priorità. Questa "ricerca di senso" è etica e scientifica al tempo stesso e, seppur necessariamente complessa, non può essere del tutto delegata; il clinico/sperimentatore deve trovare risposte in prima persona e all'interno della propria azienda può trovare allo scopo un supporto anche nel Comitato Etico. Esso non è un organismo cui relazionarsi per adempiere inevitabili e formali atti burocratici, ma un organismo multiprofessionale posto a garanzia della correttezza scientifica, metodologica ed etica della sperimentazione, il che vuol dire: posto a garanzia dei pazienti.

**Patrizia Funghi, Bioeticista**  
**Università degli Studi di Siena**  
([patriziafunghi@yahoo.it](mailto:patriziafunghi@yahoo.it))





## Aztreonam Lisina per aerosol nel trattamento della colonizzazione cronica da *Pseudomonas Aeruginosa* nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica

### PARTE I

L'**Aztreonam lisina per aerosol** è un nuovo antibiotico inalatorio che sarà disponibile nei paesi europei a partire dal 2010 (Cayston, Gilead Sciences). La Commissione Europea ha rilasciato un'approvazione condizionata per la sua immissione in commercio, quella definitiva verrà rilasciata solo dopo il completamento di un ulteriore studio di fase III, che è in corso.

Due sono i trial che hanno documentato l'efficacia e la sicurezza dell'Aztreonam lisina nella terapia di mantenimento dell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nei pazienti FC (1, 2). In questo numero di Orizzonti analizzeremo il primo (1), il secondo sarà commentato nel prossimo numero. Il primo studio è stato condotto in 56 Centri FC statunitensi fra il 2005 e il 2006, e pubblicato nel 2008 (1). È un trial clinico randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 211 pazienti FC di età  $\geq 6$  anni, FEV<sub>1</sub> compreso tra 25% e 75%, colonizzazione cronica da PA, che avevano eseguito almeno 3 cicli di 28 giorni di tobramicina per aerosol nell'anno precedente l'arruolamento. L'età media dei pazienti inclusi era di 26 anni (il 78% erano adulti), il FEV<sub>1</sub> medio di 55% pred. I pazienti trattati hanno eseguito l'inalazione di 75 mg di Aztreonam 2-3 volte al giorno per 28 giorni. I drop out (pazienti che non hanno completato il trattamento) sono stati abbastanza numerosi, pur non superando la soglia del 20% (18%). Di coloro che hanno completato il trattamento il 48% non ha completato il follow-up di 84 giorni. L'endpoint primario per la valutazione dell'efficacia è stato il tempo dopo il quale i pazienti hanno avuto la necessità di praticare altri antibiotici anti-PA per comparsa di sintomi di esacerbazione respiratoria. Come endpoint secondari sono stati considerati: i sintomi respiratori valutati con apposito score, le variazioni del FEV<sub>1</sub> e la densità di PA nell'espettorato. Se andiamo a rispolverare gli indicatori di validità interna degli RCT (Orizzonti FC n°2 del 2009, pag.56-59) si può dedurre che punti di forza dello studio sono la randomizzazione (anche se non è specificato il metodo di randomizzazione e se viene rispettato l'allocation concealment), il bilanciamento delle varie caratteristiche di base e fra trattati e controlli, la doppia cecità. Punti di debolezza, a mio avviso, sono l'elevata percentuale di drop out (vicina al 20%) e di persi al follow-up, e gli endpoint, che possono essere considerati surrogati. L'analisi è stata condotta su tutti i pazienti randomizzati (intention to treat). Gli autori forniscono informazioni dettagliate sul sample size: l'arruolamento di 211 pazienti garantisce allo studio una potenza del

90%. Con i persi al follow-up la riduzione in potenza dello studio è stata stimata intorno al 10%. Questi i risultati: l'intervallo di tempo entro cui si sono manifestati sintomi di esacerbazione respiratoria è stato significativamente più lungo nei gruppi trattati con Aztreonam che in quello trattato con placebo (92 vs 71 giorni), senza differenze significative fra le 2 e le 3 somministrazioni giornaliere. I pazienti trattati, rispetto al gruppo placebo, hanno presentato un significativo miglioramento dei sintomi respiratori valutati tramite score. Inoltre un significativo incremento del FEV<sub>1</sub> si è verificato in entrambi i gruppi trattati con Aztreonam rispetto al gruppo placebo (incremento medio del 6.3% [IC 2.5-10.1]). Alla sospensione del trattamento il FEV<sub>1</sub> ha subito una progressiva deflessione e in sole 2 settimane è tornato ai valori basali. La densità di PA nell'escreato è diminuita in maniera significativa nei pazienti trattati; una volta sospeso il farmaco è ripresa a crescere. L'utilizzo del farmaco è risultato sicuro. Gli autori hanno concluso per l'efficacia di Aztreonam per aerosol nel ritardare la comparsa di esacerbazioni respiratorie, nel migliorare la sintomatologia e la funzionalità respiratoria, e nel diminuire la carica batterica nell'escreato. Per tale motivo hanno suggerito di includere l'Aztreonam nel novero degli antibiotici per aerosol che possono essere utilizzati, a rotazione o associati, nella terapia di mantenimento dei pazienti FC colonizzati cronicamente da PA.

Nel valutare criticamente i risultati dello studio bisogna fare delle osservazioni:

1. È uno studio che è stato finanziato da case farmaceutiche, il che fa nascere il problema del conflitto di interessi.

2. L'interpretazione dei risultati è concentrata sulla significatività statistica piuttosto che sulla significatività clinica. Vengono utilizzate medie e mediane, ma non viene valutato l'NNT (quanti pazienti devo trattare per 28 giorni per prevenire una esacerbazione respiratoria o per ottenere un incremento significativo del FEV<sub>1</sub>? Quanti ne devo trattare per prevenire un'esacerbazione respiratoria nei 56 giorni successivi al trattamento?). Basandomi su dati estrapolati dall'articolo ed eseguendo un'analisi secondo intention to treat (drop out e persi al follow-up non considerati né successi né insuccessi) ho calcolato, relativamente all'end-point primario (prevenzione esacerbazioni respiratorie), l'incremento assoluto del beneficio (IAB) e l'NNT (vedi Orizzonti FC n°3, pag.105-110). Considerando i 28 giorni di trattamento ho ottenuto: IAB = 13% (IC 0.1-26.2%); NNT 7.6 (IC 3.8-1654). Questo significa che la terapia con Aztreonam aumenta il numero di pazienti

che durante i 28 giorni di trattamento non presentano esacerbazioni respiratorie del 13% (ma tale percentuale può variare ampiamente dallo 0.1% al 26%); il numero di pazienti che devo trattare per prevenire un'esacerbazione nei 28 giorni di terapia è 7 (ma può variare ampiamente da 3 a 1654, come mostrato dall'ampio intervallo di confidenza). Considerando i 56 giorni di follow-up dopo trattamento: IAB = 18.2% (IC 5.8-30.6%); NNT 5.5 (IC 3.3-17.2). Questo significa che il numero di pazienti da trattare per prevenire esacerbazioni respiratorie nei 56 giorni successivi al trattamento è 5, ma può ampiamente variare tra 3 e 17 (considerato, anche in tal caso, l'ampio intervallo di confidenza).

In conclusione:

- i valori di NNT ottenuti mostrano che l'Aztreonam inalatorio potrebbe avere un buon effetto terapeutico nel preve-

nire a breve termine le esacerbazioni respiratorie, tuttavia gli ampi intervalli di confidenza rendono i risultati ottenuti nello studio poco riproducibili nella pratica clinica;

- l'Aztreonam determina un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi respiratori, dei valori di FEV<sub>1</sub> e una significativa riduzione della carica batterica nell'espettorato durante i 28 giorni di terapia. Tuttavia questi dati sono ricavati a partire da medie e mediane e non si può ricavare l'NNT, perciò non si può prevedere nella pratica clinica quanti pazienti dovremmo trattare per ottenere un beneficio.

**G. Vieni**

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

## Riferimenti Bibliografici

1. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled Aztreonam Lysine for Chronic Airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:921-8
2. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled Aztreonam lysine for airway Pseudomonas in Cystic Fibrosis. *Chest* 2009; 135:1223-32.

## Area tematica di “Malattia Respiratoria”: le idee sul tappeto

L'assetto organizzativo della SIFC prevede che Consiglio Direttivo, Gruppi Professionali, Commissioni e Gruppi di Lavoro contribuiscano, ciascuno con le proprie peculiarità e secondo i propri compiti, alla promozione della ricerca in fibrosi cistica. Appare evidente come ciascun organismo abbia contribuito in maniera sostanziale allo sviluppo di tematiche e progetti di ricerca di elevata qualità. Tuttavia la divisione organizzativa in commissioni e gruppi presenta il rischio di una frammentazione dell'attività a scapito di una maggiore omogeneità. Inoltre l'eccessiva chiusura in gruppi selezionati per tipo di professionalità potrebbe limitare gli orizzonti progettuali all'interno della SIFC, andando in un certo senso contro corrente, laddove la multidisciplinarietà rappresenta invece il patrimonio e l'essenza di una Società come la nostra. Proprio per far fronte a questo problema, la SIFC ha istituito lo scorso anno le Aree Tematiche di “Ricerca di Base”, “Malattia Respiratoria”, “Epatogastroenterologia e Nutrizione”, “Endocrinologia e metabolismo” e “Diagnosi e Screening”, affidando ad alcuni di noi un compito di coordinamento.

Il lavoro per aree tematiche prevede un processo trasversale di connessione e, nel contempo, un percorso longitudinale propositivo. L'area tematica mette a disposizione di tutti le conoscenze specifiche sia interne che esterne alla SIFC. Rappresenta l'opportunità, per i vari gruppi, di aumentare il bagaglio di risorse che permettano la realizzazione di progetti, di ricerca e non solo, che singoli gruppi faticherebbero a realizzare solo con le proprie forze.

Seguendo questo filo logico, il primo passo che ho pensato di compiere come responsabile dell'area tematica pneumologica è stato di mettermi a disposizione dei vari gruppi professionali, con l'obiettivo di fornire un aiuto concreto laddove se ne fosse sentita la necessità. È stato fatto un piccolo censimento delle attività in corso, allo scopo di definire organicamente il presente e di identificare affinità progettuali. Si è cercato di dare un iniziale contributo nell'organizzazione delle attività formative organizzate dalla Società, anche coinvolgendo figure meno direttamente immerse nel mondo della fibrosi cistica.

In questi primi mesi di attività si è solidificato uno stretto rapporto collaborativo con la Commissione Ricerca. Insieme abbiamo valutato alcuni protocolli di studio di pertinenza pneumologica proposti alla SIFC. In quest'ambito il ruolo del responsabile d'area è di facilitare la Commissione non tanto sul piano metodologico, quanto sul piano delle conoscenze specifiche in materia pneumologica, giungendo così in modo integrato alla eventuale ridefinizione dei singoli protocolli, siano essi proposti dall'interno o dall'esterno della SIFC. È d'attualità una proposta di studio della SIFC. Contemporaneamente a ciò l'area pneumologica è fortemente coinvolta anche nell'attività della Commissione trapianti e collabora con altre commissioni e gruppi professionali. Parallelamente al lavoro integrato, l'attività dell'area pneumologica si realizza anche attraverso proposte proprie, che nascono dall'analisi dei bisogni e dalle priorità sul tappeto. Per questa ragione abbiamo dato vita ad un piccolo gruppo di lavoro che si occuperà dello studio della funzione polmonare. Sappiamo quanto sia centrale lo studio della funzionalità respiratoria nella definizione della pneumopatia fibrocistica: il bilancio di gravità della pneumopatia è elemento determinante in molti protocolli assistenziali e di ricerca. Ciò che non conosciamo è la realtà entro cui ci muoviamo. Cosa siamo in grado di fare? Lo facciamo bene? Quali sono le zone d'ombra? Riteniamo che la SIFC debba farsi carico di tutto ciò e per questo insieme a me hanno accettato di collaborare Barbara Messori, Andrea Dotta ed Antonella Borruso. Sicuramente il gruppo si allargherà, abbiamo sentito molto interesse su questo tema. L'idea è di lavorare in due fasi: inizialmente cercheremo di fare una fotografia della realtà attuale, in un secondo momento elaboreremo delle proposte che verranno sottoposte alla Società. Sono certo che non mancherà il sostegno di tutti.

### **Ugo Pradal**

Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Verona

([ugo.pradal@ospedaleuniverona.it](mailto:ugo.pradal@ospedaleuniverona.it))



a cura di: M. Conese

### Arte e medicina nella Vienna fin-de-siecle

#### INTRODUZIONE

La più grande opera monumentale di Gustav Klimt, il *Fregio di Beethoven* (1902), rappresenta come disperata la condizione esistenziale dell'umanità, una condizione che si esprime in lotte e sofferenze inutili. In essa, come nella filosofia di Schopenhauer, sono racchiuse le forze della "volontà" e quelle del male, ivi comprese le pulsioni dell'Eros. Le allegorie delle "forze ostili" prendono la forma di creature femminili, ammaliatrici e pericolose, in cui il pittore esaspera il tipo della donna fatale, alimentato dalla fantasia degli scrittori contemporanei. Sguardi, gesti, capelli e posture caricano infatti i corpi nudi di una prepotente sensualità, che pare materializzare le teorie freudiane sul desiderio e sulla paura. I giornali accusarono Klimt di aver dipinto un'orgia e le sue protagoniste vennero definite «nudità modernizzate in forma di allegorie ospedaliere... che starebbero meglio nel *Panoptikum* di Präuscher», un celebre gabinetto scientifico in cui si potevano studiare rappresentazioni realistiche degli effetti di varie malattie veneree. Eppure, nella terza parete dell'opera, nel risolvere il travaglio dell'uomo in cerca di felicità, Klimt si oppone al pessimismo che domina nei pannelli per l'Aula Magna dell'Università (commissionati nel 1892 ed eseguiti tra il 1900 e il 1907), raffiguranti *La Filosofia*, *La Medicina* e *La Giurisprudenza*, o piuttosto ne precisa il significato. Non sono la scienza o le istituzioni ad appagare l'umanità, bensì le arti. In un momento di sbandamento e profonda crisi di valori, Klimt formulava in immagini l'utopia di una rigenerazione delle vite e delle coscienze attraverso l'arte, che veniva così trasformata in una nuova religione ("Klimt", prefazione di J. Dobai, Rizzoli-Skira, 2004, p. 9, p. 110 e pp. 112-113). Vi è quindi ambivalenza dell'atteggiamento klimtiano nei confronti del potere curativo o solo consolatorio delle scienze e quindi della medicina. Da un lato prevale il senso pessimistico, la vita e la conoscenza emergono dal caos e si spengono le loro sofferenze nell'arte e nella poesia. Dall'altro vi è un lucido senso delle sofferenze dell'umanità nella scarsezza delle figure femminili e nelle allegorie della vita (Malattia, Follia, Morte, Angoscia).

Le certezze (o le incertezze) di Klimt riflettono pienamente tutto il percorso che la morte e la malattia (e quindi la vita) fanno durante l'Ottocento. Dall'arretramento dell'antico modello demografico, delle carestie, e delle epidemie-catastrofi dei secoli precedenti, attraverso la cosiddetta "rivoluzione terapeutica" di fine secolo (1870-1890), alla fine del XIX secolo si apre un'incrinatura profonda in seno alle certezze di un'ideologia dominante. La "pulsione di morte", come proprio in quegli anni Freud c'insegna a designarla, tocca in profondità le élites – dalle aristocrazie di vecchio stile alle borghesie vittoriane – le quali scoprono la loro fragilità, e di cui Klimt si interroga come un lucido interprete (Cfr. M. Vovelle, "La morte e l'occidente", Gius. Laterza & Figli, 2000, pp. 451-473 e pp. 581-599).

**Figura di Copertina - Gustav Klimt: "Igea".** I pannelli di copertina del soffitto dell'Aula Magna dell'Università di Vienna furono commissionati a Klimt e a Franz Matsch nel 1892. Alla presentazione delle sue opere, raffiguranti la "Filosofia", la "Medicina" e la "Giurisprudenza", Klimt fu accusato di "pornografia" e di "eccessiva perversione". Nessuno dei tre dipinti fu mai mostrato nelle sale universitarie e nel maggio 1945 furono tutti distrutti dalle forze naziste in ritirata. Le tre opere sono state fotografate solo in bianco e nero, tranne "Igea", un particolare del dipinto "La Medicina", rimasta in un dettaglio a colori. Nella mitologia greca e romana, Igea (Ἰγεία) con il significato di salute, rimedio, medicina, è una figura della mitologia greca e successivamente romana. Figlia di Asclepio (o Esculapio), discendente del dio Apollo, e di Epione, Igea è la dea della salute e dell'igiene. Nella religione greca e romana, il culto di Igea è associato strettamente a quello del padre Asclepio, tutelando in questo modo l'intero stato di salute dell'individuo. Igea viene invocata per prevenire malattie e danni fisici, Asclepio per la cura delle malattie e il ristabilimento della salute persa. Igea assisteva

suo padre non solo per arrecare sollievo agli esseri umani ammalati, ma anche per curare gli animali. Come la maggior parte delle divinità tutelari, Igea era circondata da emblemi infernali e gli artisti la raffiguravano mentre teneva in mano un serpente, simbolo ctonio per eccellenza, o avvolto al suo corpo o mentre beve da una coppa da lei tenuta in mano. E' quanto si vede proprio in questo particolare. Nel dipinto di Klimt, Igea sta con il serpente di Asclepio avvolto sul suo braccio e la coppa del Lete ("dimenticanza") nella sua mano. Esculapio era adorato qualche volta in Grecia sotto la figura di un serpente nel suo santuario di Epidaurò e a Titane (quest'ultima anche sede di adorazione di Igea). Com'è ben noto, Asclepio era raffigurato con un bastone attorno a cui si attorciglia un serpente. Pare che la proprietà del serpente di cambiare pelle fosse per i Greci il simbolo della salute, del ritorno alla vita, per cui anche Igea (come il padre Asclepio) fu raffigurata con un serpente in mano (L. F.A. Maury, "Histoire des religions de la Grèce antique, 1857-1859, vol. 2 p. 463, citato ne "Il Politecnico", serie IV, vol. III, fasc. I, Gennaio 1867, p. 603).



**Figura 1 - Gustav Klimt: “La Filosofia”.** La “Filosofia” fu il primo dei tre dipinti presentati al governo austriaco in occasione della settima mostra della Secessione Viennese nel 1900. Klimt descrive così la sua opera: «Gruppo di figure a sinistra: la Nascita, la Riproduzione e la Morte. A destra: il globo terrestre, il mistero del mondo; emergente dal basso, una figura illuminata: il Sapere» (“Klimt”, op. cit., p. 26). La metà sinistra è occupata dal fluire di una colonna di corpi umani, colti nelle età e negli atteggiamenti più diversi, dall’amore alla disperazione. Accanto, contro uno sfondo punteggiato di stelle, aleggia un volto impenetrabile – l’enigma del mondo - mentre ai piedi del dipinto, avvolto in una spirale di capelli neri, brilla un volto femminile dagli occhi illuminati – la Filosofia. Il valore di conoscenza della filosofia positivista viene qui messo fundamentalmente in discussione: perfino il Sapere emerge dal caos del mondo come una sorta di mistero. E’ qui all’opera il concepimento di un simbolismo deterministico-pessimista, di ascendenza shopenhaueriana. Parimenti negli altri due dipinti del trittico Klimt ha chiaramente espresso che «filosofia, medicina e giurisprudenza non sono in grado di garantire agli esseri umani una vita piena e felice. Per la generazione di Klimt, che amava l’utopia, solo l’arte ha potere salvifico» (Cfr. G. Néret, “Klimt”, Taschen, 2007, p. 37).



**Figura 2 - Gustav Klimt: “La Medicina”.** La “Medicina” fu il secondo dipinto e fu presentato nel marzo 1901 alla decima mostra della Secessione. Sulla destra una colonna di figure nude raffigura il fiume della vita, in mezzo alle quali si erge lo scheletro della morte. A fianco di essa una giovane nuda fluttua nello spazio, con un neonato ai suoi piedi, che rappre-



senta la vita. Questa donna si libra solitaria a rappresentare la liberazione dal dolore. Nella parte bassa del dipinto sta Igea, con la schiena rivolta verso il genere umano. Nell’allegoria, «la corrente della vita porta con sé i corpi in balia del destino. In essa sono riunite tutte le fasi dell’esistenza umana, dalla nascita alla morte, soggette alla gioia o al dolore. E’ una visione che appare avvilente poiché sottolinea l’impotenza della medicina di fronte all’invincibile forza del destino invece di celebrarne il potere terapeutico. Igea, la dea della medicina, non volge forse le spalle all’umanità, indifferente, ieratica, ambigua “femme fatale” o maga più che simbolo della scienza illuminata?» (G. Néret, “Klimt”, op. cit., pp. 25-26). In seguito all’esposizione alla mostra, Klimt fu attaccato dai critici anche per il ruolo guida che Vienna rivestiva in quel momento nel campo della ricerca medica con le figure di Theodor Billroth, František Chvostek, e Ludwig Türck. Un editorialista del “Medizinische Wochenschrift” si lamentava che il pittore aveva ignorato i due maggiori risultati dei medici, la prevenzione e la cura.

*František Chvostek (1835-1884) fu un medico militare austriaco e nacque in Moravia, nell’attuale Repubblica Ceca. Dal 1863 al 1867, Chvostek fu assistente di Adalbert Duchek (1824–1882, noto per le sue ricerche sullo scorbuto) e dal 1868 al 1871 tenne dei corsi sull’elettroterapia, all’Accademia Giuseppina di Vienna (il Josephinum è l’Accademia voluta da Giuseppe II per i suoi chirurghi militari, dalla quale è uscita la grande scuola clinica viennese). Nel 1871 Chvostek succedette a Duchek nella conduzione della clinica medica fino alla sua chiusura nel 1874. Egli è noto soprattutto per la descrizione (fatta nel 1876) del segno che porta*

il suo nome e che consiste nella contrazione dei muscoli delle labbra o anche di tutta la muscolatura nella metà della faccia stimolata per percussione sul nervo facciale. Il segno di Chvostek, insieme a quello di Trousseau, è indicativo di una condizione latente di ipocalcemia.

Ludwig Türck (1810 - 1868) fu neurologo, nativo di Vienna. Nel 1836 si laureò e dal 1864 divenne professore. È ricordato per le sue ricerche pionieristiche sul sistema nervoso centrale, in particolare gli studi sulla localizzazione, direzione e degenerazione delle fibre nervose. Il suo nome è legato al "fascio di Türck", localizzato nel quinto laterale del piede del peduncolo cerebrale, nel mesencefalo (fibre occipito-temporo-pontine). Egli fu il primo, applicando il fenomeno della degenerazione secondaria descritto da Waller nel 1850, ad identificare correttamente una via di conduzione nel midollo spinale, il tratto piramidale diretto (anteriore, o di Türck) ed indiretto (laterale) (E. Clarke, C. D. O'Malley, "The Human Brain and Spinal Cord. A Historical Study Illustrated by Writings from Antiquity to the Twentieth Century", Norman Publishing, 1996, pp. 284-287).

La fama di neurologo di Türck fu però superata da quella che ottenne, drammaticamente, come uno dei maggiori artefici dello sviluppo del laringoscopio. Nell'ultima parte degli anni cinquanta, Türck, insieme al fisiologo Johann Nepomuk Czermak (1828-1873) di Budapest, introdusse l'uso del laringoscopio in medicina. Già nell'estate del 1857 Türck, entrando nella sua sezione nell'ospedale generale, aveva iniziato le ricerche laringoscopiche sui pazienti, usando un piccolo specchio e la luce del sole. Durante l'inverno egli dovette sospendere i suoi esperimenti per mancanza di luce diurna, e Czermak, che dipendeva da lui, prese in prestito da Türck lo specchio di quest'ultimo, per servirsene, come egli diceva, non ai fini della medicina interna, ma per esperimenti fisiologici. Nel corso delle sue ricerche, Czermak, usando la luce artificiale riflessa da uno specchio perforato, si persuase della grande utilità ed importanza della laringoscopia come nuovo mezzo diagnostico, e si sforzò di diffonderla rapidamente. Imprese pertanto un viaggio, ed insegnò e dimostrò il nuovo metodo d'esplorazione nelle grandi città di Germania, Francia ed Inghilterra. Le ricerche di Türck, in parte pubblicate nei fogli della "Società dei medici di Vienna", sarebbero rimaste sepolte nei libri, se non si trovava un apostolo che le diffondesse, Czermak, anche se egli la descrisse come una propria invenzione nel 1858, senza informarne Türck, ma comunque menzionando il neurologo austriaco ed il suo specchio. Ai perfezionamenti del laringoscopio apportati da Türck e Czermak, fece seguito lo sviluppo della laringoscopia e, già negli anni sessanta, i medici lo usavano quale supporto per la rimozione chirurgica dei polipi in quest'area. (C. Störk, "Laringoscopia e rinoscopia", in V. Pitha e Billroth, "Enciclopedia di Patologia Chirurgica Speciale e Generale, V. Pasquale e E. Pellerano editori, 1881, vol. 3, parte 1, pp. 749-751).

**Figura 3 - Gustav Klimt: "Giurisprudenza".** "Giurisprudenza", il terzo dipinto del ciclo, fu esposta per la prima volta nel 1903, alla diciottesima mostra della Secessione, dedicata interamente a Klimt. Come negli altri dipinti, il tema centrale è la esistenza conflittuale dell'uomo e l'angoscia che la pervade: il corpo consunto del peccatore, che risalta nella sua accentuata tridimensionalità, è avvolto in primo piano nei tentacoli di un enorme polipo. Le tre inquietanti figure femminili potrebbero rappresentare le Eumenidi, nome eufemistico delle Erinni (spiriti della vendetta che castigano senza pietà torti fatti a parenti e specialmente assassini), o le Parche, le divinità mitologiche che presiedono al corso della vita umana. Sullo sfondo, in lon-



tananza, irrigidite alla stregua di idoli intoccabili, appaiono la Legge e la Verità, che affiancano il Diritto. Non appare sorprendente che il conflitto sia stato visto in questo dipinto come "psico-sessuale". In questo dipinto, la sessualità è palesemente concepita in stretta relazione alla ricerca freudiana dell'inconscio. Klimt osa dunque rappresentare la sessualità come forza liberatrice in contrapposizione alla scienza con il suo opprimente determinismo. Pare proprio che l'artista abbia tradotto in pratica la citazione che Freud aveva tratto dall'"Eneide" per il suo saggio "L'interpretazione dei sogni": «Se non posso commuovere gli dei, allora seduco l'inferno». Klimt, nel tentativo di dare una propria soluzione all'enigma metafisico dell'esistenza umana e di esprimere la confusione dell'uomo moderno, influenzato anche dalla lettura di Schopenhauer e di Nietzsche, aveva ribaltato i fatti. Non aveva esitato ad affrontare tematiche tabù come la malattia, la decadenza fisica, la povertà in tutto il loro orrore, mentre fino ad allora la consuetudine imponeva la sublimazione e l'idealizzazione della realtà. (G. Néret, op. cit., pp. 24-26).

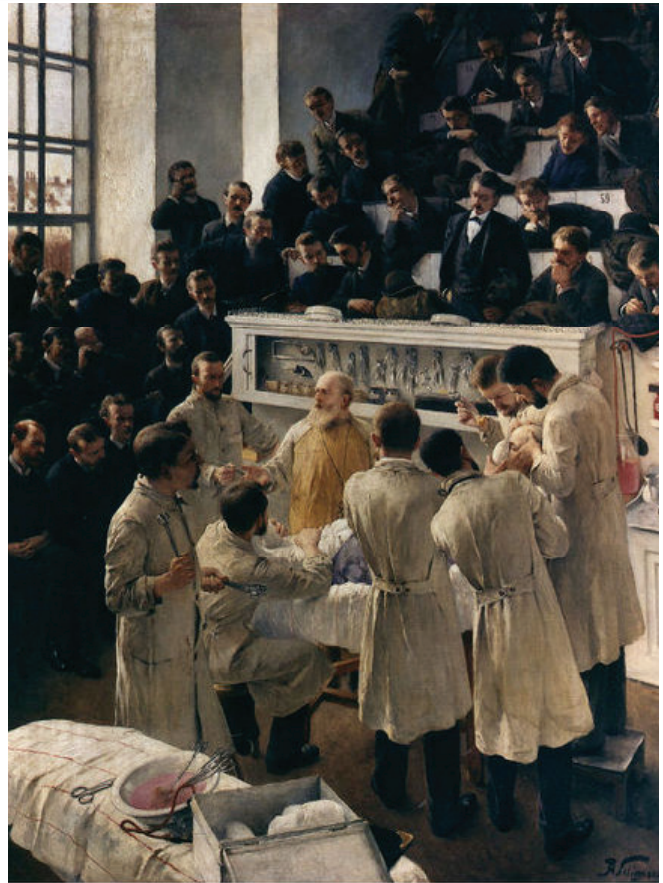
**Figura 4 - Adalbert Seligmann (1862-1945), "Billroth che opera nella clinica di Vienna".** Christian Albert Theodor Billroth (1829-1894) fu un celebre chirurgo austriaco, nato in Prussia, ed un musicista di notevole talento. Come chirurgo, viene ricordato soprattutto come il padre fondatore della moderna chirurgia addominale. Come musicista, egli fu un caro amico e confidente di Johannes Brahms, il principale patrono della scena musicale viennese del tempo, e fu uno dei primi a tentare un'analisi scientifica della musica. Nel primo periodo



della sua attività clinica risale il suo trattato “Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie” (“Patologia Generale Chirurgica e Terapia”), del 1863. Allo stesso tempo introdusse il concetto di verifica, che si basava sulla pubblicazione di tutti i risultati, buoni e cattivi, determinando così in una discussione onesta sulla morbilità, mortalità e sulle tecniche, con un miglioramento consequenziale nella selezione dei pazienti e della loro prognosi (R.A. Kazi, R. E. Peter, “Christian Albert Theodor Billroth: Master of surgery”, *Journal of Postgraduate Medicine* vol. 50, 2004, pp. 82-83). Billroth è considerato un caposcuola in molti settori della chirurgia e a lui si deve la prima esofagectomia nel 1871 e la prima laringectomia nel 1873. Affrontò con grande impegno anche il problema della chirurgia gastrica per cancro, a quei tempi particolarmente frequente. Dopo una lunga sperimentazione sugli animali, e molti tentativi falliti, praticò con successo nel 1881 l'asportazione di parte di uno stomaco affetto da un cancro in sede pilorica ricostruendo il transito alimentare con l'abboccamento del moncone gastrico residuo al moncone duodenale. Questo intervento di resezione gastrica seguito da gastro-duodenostomia è conosciuto come tecnica Billroth I. Successivamente modificò questa tecnica abboccando il moncone gastrico alla prima ansa digiunale piuttosto che al duodeno. Questa tecnica è conosciuta come resezione gastrica con gastro-digiunostomia o Billroth II.

**Massimo Conese**

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





## Eventi 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



## 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 FEV<sub>1</sub> <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 FEV<sub>1</sub> (volume espiratorio forzato) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione. Se vi è evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia in un paziente che non riceve un broncodilatatore, il trattamento deve essere ripetuto in un'altra occasione usando un broncodilatatore. L'insorgenza di broncospasmo in presenza di una terapia con broncodilatatore può indicare una reazione allergica. Se si sospetta una reazione allergica BRAMITOB deve essere sospeso. Il broncospasmo va trattato nel modo clinicamente appropriato.

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

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

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

vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con BRAMITOB. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con BRAMITOB. La comparsa di tinnito impone cautela, poiché 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,  $\beta$  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 FEV<sub>1</sub>). 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 FEV<sub>1</sub>. **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 FEV<sub>1</sub>, raucedine. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Comune: nausea, ipersecrezione salivare, vomito. Non comune: diarrea. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione** Non comune: dolore al torace. **Indagini diagnostiche** Non comune: aumento delle transaminasi. Gli esami di laboratorio ed i test audiometrici, effettuati al fine di valutare possibili segni e sintomi di nefrotossicità o ototossicità, non hanno evidenziato differenze clinicamente significative tra BRAMITOB e placebo. È noto che l'utilizzo in terapia di tobramicina per via inalatoria può determinare la comparsa delle seguenti reazioni avverse: **Infezioni e infestazioni** Molto rara: infezione micotica, candidosi orale. **Alterazioni del sangue e sistema linfatico** Molto rara: linfadenopatia. **Alterazioni del metabolismo e della nutrizione** Rara: anoressia. **Alterazioni del sistema nervoso** Rara: capogiri, emicrania. Molto rara: sonnolenza. **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare** Rara: tinnito, perdita dell'udito. Molto rara: disturbi dell'orecchio, dolore all'orecchio. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino** Non comune: alterazione della voce, dispnea, aumento della tosse, faringite. Rara: broncospasmo, disturbi polmonari, aumento dell'escreato, emottisi, ridotta funzionalità polmonare, laringite, epistassi, rinite, asma. Molto rara: iperventilazione, ipossia, sinusite. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Rara: nausea, ulcerazioni alla bocca, vomito, perversione del gusto. Molto rara: diarrea. **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo** Rara: eruzioni cutanee. **Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo** Molto rara: dolore alla schiena. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione** Rara: dolore toracico, astenia, febbre, dolore. Molto rara: dolore addominale, malessere. Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati ad ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedi paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego").

**4.9 Sovradosaggio** Per somministrazione inalatoria la tobramicina ha una ridotta biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine. In caso di ingestione accidentale di BRAMITOB, la tossicità è improbabile, poiché 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/cocleari. In generale, la tossicità si vede a livelli sistemici di tobramicina più elevati rispetto a quelli raggiungibili alle dosi utilizzate in terapia per via inalatoria. In studi preclinici, la somministrazione prolungata di tobramicina per via inalatoria ha determinato modesti segni di irritazione a livello del tratto respiratorio, non specifici e completamente reversibili, e segni di tossicità renale, reversibili alla sospensione del trattamento, evidenti alle dosi più alte. Non sono stati effettuati studi di tossicologia riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria, ma la somministrazione sottocute durante l'organogenesi e nella prima fase dello sviluppo fetale di dosi fino a 100 mg/Kg/die, nel ratto, non si è rivelata teratogena. Nel coniglio dosi di 20-40 mg/Kg s.c. hanno provocato tossicità materna e aborti, ma senza evidenza di effetti teratogeni. Tenendo conto dei dati disponibili sugli animali non si può escludere un rischio di tossicità (ototossicità) a livelli di esposizione prenatale. In diversi test in vitro e in vivo la tobramicina non è risultata mutagena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

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

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

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

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

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

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE:

23 Marzo 2006

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del

### TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non soggetto.

### REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

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

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

CHIESI  
SARÀ SEMPRE  
AL VOSTRO FIANCO.