

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Opinioni

**L'assistenza domiciliare:
l'esperienza del Piemonte**

Dibattito pro/con

**E' crescente la prevalenza di
Stafilococco Aureo meticillino-
resistente. Cosa viene attuato nel
tuo Centro per la prevenzione, la
eventuale terapia eradicante e la
terapia soppressiva dell'infezione
persistente?**

Saper fare

**Uso dello score di Brody per l'analisi
dell'HRCT (high resolution comuted
tomography) del torace nella
pneumopatia della fibrosi cistica: da
strumento per la ricerca clinica a
strumento per la pratica clinica?**

Casi clinici

Bioetica

Gravidanza a rischio: il caso di M.

Medicina delle evidenze

**Aztreonam lisina per aerosol nel
trattamento della colonizzazione
cronica da Pseudomonas aeruginosa
nei pazienti affetti da fibrosi cistica
Parte 2**

Novità della SIFC

**Commissione Ricerca e Sviluppo:
dove andiamo?**

Medicina, cultura ed arte

**La malattia del secolo. La malattia
nella pittura del 900. Conversazione
con Gabriella Belli, direttrice del
MART - Museo di arte moderna
e contemporanea di Trento e
Rovereto**



Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriale

L'assistenza domiciliare: si dovrebbe fare di più! Riflessioni sull'oggi e sul domani

E. Bignamini, Torino

Pag. 43

Opinioni

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

L'assistenza domiciliare: l'esperienza del Piemonte

Pag. 45

Dibattito pro/con

E' crescente la prevalenza di Stafilococco Aureo meticillino-resistente. Cosa viene attuato nel tuo Centro per la prevenzione, la eventuale terapia eradicante e la terapia soppressiva dell'infezione persistente?

Pag. 48

V. Raia, Napoli

M. Ros, Treviso

Saper fare

Uso dello score di Brody per l'analisi dell'HRCT (high resolution comuted tomography) del torace nella pneumopatia della fibrosi cistica: da strumento per la ricerca clinica a strumento per la pratica clinica?

Pag. 54

S. Volpi, Verona

Casi clinici

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

Caso 6

Pag. 58

Caso 7

Pag. 59

Bioetica

A cura di P. Funghi

Gravidanza a rischio: il caso di M.

Pag. 60

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto il medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il caso e le sue riflessioni (Dr. R. R.), un medico specialista di fibrosi cistica (G. Pizzamiglio, Milano), un genetista (G. Borgo, Verona), un ginecologo-ostetrico (L. Trepidi, Milano), la mamma ed il papà di Elisa ed Alessandro, la mamma di Andrea e Matteo, una psicologa (S. Di Marco, Palermo) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

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 II

Pag. 70

Novità della SIFC

Commissione Ricerca e Sviluppo: dove andiamo?

Pag. 72

M. Conese, Foggia

Medicina, cultura ed arte

La malattia del secolo. La malattia nella pittura del 900. Conversazione con Gabriella Belli, direttrice del MART – Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto

Pag. 73

E. Baldo, Rovereto

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; segreteria@sifc.it

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

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

Stampa:

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

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© Scientific Publications s.r.l., Milano

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





L'assistenza domiciliare: si dovrebbe fare di più! Riflessioni sull'oggi e sul domani.

Le cure domiciliari consistono in trattamenti medici, infermieristici, riabilitativi prestati da personale qualificato per la cura e l'assistenza delle persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, con patologie in atto o con esiti delle stesse, per stabilizzare il quadro clinico, limitare il declinofunzionale e migliorare la qualità della vita quotidiana.

Ministero della Salute, Commissione Nazionale per la Definizione e l'Aggiornamento dei Livelli essenziali di Assistenza (LEA), 2007.

La fredda definizione ministeriale non incoraggia certo il percorso delle cure domiciliari. Il “migliorare la qualità della vita” è posto come un obiettivo ottenibile con gli stessi strumenti utilizzati per la stabilizzazione clinica o l'arresto del declino funzionale.

Il ricondurre il paziente a casa sviluppando progetti di terapia domiciliare, particolarmente per pazienti con patologie croniche complesse come la fibrosi cistica, è un processo dinamico, non statico, che non può rientrare in una definizione. E' un atto che coinvolge paziente ed operatore sanitario con pari dignità di scelta e di azione.

E' un sistema che “sfugge” alla medicina basata sulle evidenze, che con difficoltà cerca indicatori di efficacia ed efficienza di tale pratica. E' un avvenimento che conduce il medico e gli operatori sanitari dei Centri di riferimento su un terreno che non conoscono, che devono condividere con altri operatori sanitari (medico di famiglia, infermieri cure domiciliari, servizi territoriali socio-assistenziali), e che comporta una profonda modificazione del rapporto medico-paziente, al di fuori dei consueti schemi della “biomedicina”.

In una patologia complessa come la fibrosi cistica, l'aver accentrato in pochi centri di riferimento il sapere e le cure, ha portato, senza ombra di dubbio, ad un netto guadagno in termini di risultati delle cure stesse. Questo, abbiamo detto, è quello che vogliono i pazienti. “Devono essere ricoverati ogni 3 mesi per terapia antibiotica e.v?” “E' il loro bene, facciamo”. Il nostro ruolo di Medici ed operatori sanitari dei Centri è fortemente sostenuto dal “fare il bene dei pazienti”. Ma chi decide quale è il “bene reale” dei nostri pazienti?

E' esperienza di tutti i centri che prima o poi il paziente “parli” si esprima, cerchi di entrare nella storia della sua malattia come autore e non attore ed esprima il desiderio di non stare in ospedale, di curarsi a casa. Che cosa possiamo fare? Semplicemente ascoltare. Insieme si può narrare una storia nuova, in cui l'integrazione Centro – Domicilio - Strutture di territorio non fa perdere in termini di qualità delle cure, ma acquisire in termini di conoscenza di aspetti della malattia che non sono semplicemente quelli materiali. Il nostro interlocutore paziente-famiglia è portatore di un

sapere “altro” assolutamente complementare al nostro.

Ed allora dobbiamo costruire delle risposte. Bisogna partire dalla storia e dalla analisi della realtà, assorbire la cultura delle cure domiciliari. Se si legge la storia della medicina in questo senso, per quanto riguarda le malattie croniche con un importante aspetto sociale, quali la tubercolosi, la malaria, si vede che, fin dall'inizio del secolo scorso si sono cercate delle soluzioni organizzative. Volendo “semplificare” i modelli proposti, possiamo definirli come “verticale”, “orizzontale” e “misto” (1).

Gli esempi più significativi di modello “verticale” sono i programmi di controllo della tubercolosi realizzati nei paesi industrializzati nei primi decenni del novecento. In sintesi viene costruita una rete monospécialistica che copre tutti i livelli di assistenza del malato tubercolare (ospedalizzazione, trattamento ambulatoriale, trattamento domiciliare, riabilitazione post acuzie, prevenzione e gestione amministrativa delle coperture assicurative). I punti di debolezza di questo modello sono legati alla scarsa flessibilità, in quanto la struttura monospécialistica è difficilmente rimodellabile in relazione alle modifiche della situazione epidemiologica e tende ad operare come una struttura autoreferente. La scarsa necessità di confronto con realtà organizzative diverse porta ad un lento declino professionale ed alla tendenza ad “ingessare” le procedure.

I modelli “orizzontali” sono rappresentati da i programmi di controllo della malaria, della tubercolosi e della diarrea realizzati nei paesi in via di sviluppo attorno agli anni settanta. In questo caso non viene implementata nessuna struttura organizzativa specifica, la realizzazione del progetto si basa sulla diffusione dei protocolli di trattamento a livello di “Primary Health Care” con l'integrazione nei flussi informativi generali del sistema di rilevazione e controllo. Il modello si basa sul principio della massima integrazione gestionale e sulla ottimizzazione delle risorse. Anche questo modello presenta dei punti di debolezza legati principalmente alla gestione (assenza di diretta responsabilità su uno specifico problema) e all'aggiornamento (data la non specificità organizzativa diventa difficile garantire una puntuale realizzazione dei

programmi di aggiornamento).

Il modello “misto” nasce da queste esperienze ed è orientato ad una forma che integri il più possibile gli aspetti positivi dei due modelli precedenti. In sostanza sono previsti due livelli integrati:

- attività di definizione dei protocolli/procedure, formazione, supervisione e controllo attivi di tipo specialistico orientati alla patologia

- attività di somministrazione di interventi sanitari totalmente assegnata alla Primary Health Care secondo le modalità definite dal livello superiore. L'elemento critico è la formalizzazione del sistema informativo comune ed il mantenimento costante del sistema di supervisione.

In questo ultimo modello, applicato con successo dal 2000 in Regione Piemonte, si coinvolge la struttura operativa territoriale già presente ed individuabile nei pediatri di libera scelta, nei MMG, nei servizi cure domiciliari ed il Centro Regionale assume un ruolo di tutoraggio, con condivisione di protocolli di cura e formazione del personale territoriale.

Ed allora la storia ricomincia a narrarsi: la malattia non è più un qualcosa che il paziente “ha”, che lo connota dal punto di vista “bio-psichico”, ma diventa una esperienza che il paziente “vive”, che conosce, per certi aspetti, meglio di tutti noi operatori e che vuole “ricomporre” nell'ambiente naturale

della sua casa. Bisognerà allora sostenere il paziente e la sua famiglia, perché, talvolta, e questa è esperienza in qualche modo “amplificata” dall'utilizzo di strumenti di telemedicina, è proprio la casa che fa riprendere coscienza della propria malattia e a questo il paziente può anche non essere pronto. La terapia domiciliare non è quindi un'altra forma di “medicina” che si somministra a tutti, indistintamente. In realtà è proprio in questa apertura verso la casa del paziente che si ripropone, prepotente, il tema della relazione tra medico e operatori socio-sanitari, paziente e la sua famiglia, il contesto sociale portando a confrontarsi su pensieri mai ponderati e slegati dai conosciuti percorsi della biomedicina. In conclusione, quindi la terapia domiciliare non è una possibilità che si offre al paziente per ottemperare ad una sua richiesta, in base alla legge 548/93, ma una vera occasione per l'operatore sanitario ed il paziente di condividere un percorso che implica “l'acquisizione di abilità e strumenti per una cura globale del paziente, al di là della semplice terapia ‘biologica’ di un corpo malato” (2).

E. Bignamini

*Direttore SC Pneumologia AO O.I.R.M.-S.ANNA -Torino
Centro regionale di riferimento per la diagnosi e cura della Fibrosi Cistica Piemonte-Valle d'Aosta
(elisabetta.bignamini@oirmsantanna.piemonte.it)*

- “Assistenza domiciliare nella fibrosi cistica - studio di fattibilità. 1999. Centro di Riferimento Piemonte Valle d'Aosta - Associazione Italiana Fibrosi Cistica Piemonte - Valle d'Aosta
- E. Pellegrino. Teaching ethics, the humanities and human values in medical school: a ten year overview. Washington 1982

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



L'assistenza domiciliare: l'esperienza del Piemonte

Spesso abbiamo sentito parlare di assistenza domiciliare dai colleghi dei paesi del Nord Europa. Da noi la preoccupazione principale è stata ed è quella di rinforzare e migliorare l'organizzazione del Centro, centralizzando tutte le risorse assistenziali, di prevenzione e di ricerca. E' tutt'ora questa una strategia lungimirante? In un momento di carenza cronica di risorse per la sanità non sarebbe invece vantaggioso strutturare un modello di "rete", che coinvolga le risorse del territorio e dove il Centro specialistico svolga funzioni di coordinamento e formazione? Il "carico" di cure complesse e quotidiane è tutto sulle spalle del soggetto con fibrosi cistica e della sua famiglia: abbiamo cercato di interpretare i loro bisogni, ma abbiamo mai provato a chiedere loro quali potrebbero essere le soluzioni per migliorare la "qualità di vita"? Come spezzare l'autoreferenzialità e l'isolamento del Centro specialistico? Alcuni di noi hanno fatto vari tentativi di coinvolgere i medici/pediatrati di famiglia ma quasi sempre i risultati sono stati alla lunga deludenti. Cosa non ha funzionato? Il nostro sistema sanitario è ingessato negli ospedali, specie quando i problemi sanitari sono complessi: la fibrosi cistica potrebbe diventare, come per qualche esempio di assistenza agli anziani ed ai malati oncologici, un modello di assistenza domiciliare, considerando almeno alcuni aspetti della terapia e del monitoraggio clinico? Abbiamo pensato utile raccogliere e raccontare alcune esperienze di assistenza domiciliare, realizzate recentemente in Italia. Cominciamo dal Piemonte.

La storia della gestione territoriale dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC), inizia nel 2000, su "stimolo" dell'Associazione dei pazienti, che chiedevano di verificare la possibilità di eseguire i cicli di terapia ev (ricovero di 15 giorni ogni 3 mesi) a domicilio.

Venne effettuato uno studio di fattibilità che vedeva coinvolti un numero limitato di pazienti, afferenti sia al settore pediatrico che al settore adulti del Centro Regionale. Tra i vari modelli organizzativi possibili si è scelto di attivarne uno in cui si coinvolgeva la struttura operativa territoriale già presente (Pediatri di libera scelta, Medici di medicina generale e servizi di cure domiciliari); il Centro Regionale assumeva un ruolo di tutoraggio con condivisione di protocolli di cura e con formazione del personale territoriale. Per il finanziamento si è deciso di destinare parte dei fondi dei Centri (legge 548/93) ad ogni ASL, per permettere la corretta somministrazione dei farmaci, anche "fuori" dai comuni orari di attività dei servizi territoriali (festivi, notte). Fondamentale è stata la cooperazione tra Assessorato alla Sanità, Associazione dei pazienti, Centro FC e Servizi di Cure Domiciliari. Dal 2003 è entrata a pieno regime tale modalità di assistenza per i pazienti FC che ne facciano richiesta. E' stato previsto un percorso di informazione e preparazione del paziente e dei familiari sul significato della cura, sulle modalità di somministrazione della terapia, sulla necessità di rispettare gli orari ed i tempi di somministrazione, sulla conservazione dei farmaci, sulla possibilità e modalità di presentazione delle reazioni avverse ai farmaci, al loro pronto riconoscimento ed al loro trattamento.

Al fine di evitare reazioni avverse al domicilio la terapia antibiotica è sempre iniziata in ospedale, in regime di ricovero o di Day Hospital, con somministrazione almeno delle prime due dosi.

Il Centro di riferimento ha proposto corsi di formazione agli operatori territoriali (fondamentale l'apporto del personale infermieristico del Centro) ed ai medici di famiglia. E' stato condiviso un protocollo di follow-up in terapia domiciliare e data la disponibilità h24 del Centro, necessaria particolarmente nei primi anni di introduzione di questo modello assistenziale. Dall'ottobre 2009 i pazienti possono anche essere seguiti in telemedicina (spirometria, saturimetria notturna TcCO₂, questionari, linea diretta con infermiere, fisioterapista, assistente sociale, medico), con un progetto pilota che coinvolge attivamente gli operatori del territorio (Medici, Infermieri). Il modello ha funzionato bene: i pazienti affetti da fibrosi cistica, in terapia programmata o quando stabilizzati dopo una riacutizzazione clinica, possono eseguire o terminare a casa la loro terapia antibiotica endovenosa.

All'inizio del progetto per la terapia domiciliare antibiotica in FC è stato effettuato un incontro di 4 ore con lezioni frontali da parte dei medici ed infermieri dei 2 Centri ed ampia possibilità di dibattito al termine con gli operatori coinvolti sul territorio.

Dopo il progetto per l'effettuazione della terapia antibiotica endovenosa al domicilio, l'obiettivo di fornire una assistenza integrata e continuativa tra ospedale e territorio si è concretizzata con la costituzione di una "Rete Regionale per l'Assistenza dell'Insufficienza Respiratoria insorta in età pediatrica", che si prefigge lo scopo di fornire una assistenza globale e multidisciplinare in tutte le fasi delle patologie respiratorie ad insorgenza in età evolutiva, garantendone anche il follow up con il passaggio all'età adulta: si tratta per lo più di pazienti affetti da patologie neuromuscolari con insufficienza respiratoria ipercapnica ad insorgenza in età

evolutiva, ventilati in maniera non invasiva o invasiva per via tracheostomica. Sono state redatte le “Linee Guida per la ventilazione meccanica domiciliare e le dimissioni protette del paziente pediatrico con insufficienza respiratoria cronica” (BURP 09 3.3.2005), implementate poi dalla stesura di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi. Inoltre dal 2009 è stato avviato un programma di telemedicina per il follow up e la gestione controllata da parte dei centri di riferimento di queste patologie complesse.

Dal 2003 è nata la “rete dell’insufficienza respiratoria cronica dell’età evolutiva”, proprio grazie all’esperienza con i pazienti affetti da fibrosi cistica. Si tratta di un modello “a rete”, unico in Italia, che ha consentito di gestire anche altre patologie complesse, che richiedano assistenza continuativa ed utilizzo di supporto tecnologico per la sopravvivenza, con la finalità di rispondere all’esigenza del rientro a domicilio e del sostegno alla famiglia. E’ prevista una modalità di domiciliazione del paziente che segue una prassi consolidata in regione. Sono stati individuati, all’interno di ciascuna area regionale, le Unità Operative in grado di ottemperare alle necessità di cura sia nella fase di stabilità clinica che di riacutizzazione, sia per le cure domiciliari che per le cure ospedaliere. Sono stati formati circa 40 operatori territoriali (medici di varie specialità) con il compito di essere: 1) interlocutori privilegiati della Direzione Programmazione Sanitaria (creazione di un Coordinamento Formatori) per quanto concerne la Rete dell’età evolutiva; 2) Referenti operativi della Rete nelle aree di appartenenza; 3) Formatori nella propria area di medici ospedalieri, medici del IIR, servizi cure domiciliari, diverse altre professionalità; 4) Revisionare Percorsi Diagnostico Terapeutici.

I pazienti seguiti dalla rete sono, ad oggi, più di 400, di cui 80 in Ventilazione domiciliare Non Invasiva o Invasiva. Di questi circa 30 dipendono da tecnologia per la sopravvivenza. I problemi iniziali sono stati relativi ai possibili eventi avversi: per questo si è pensato di risolverli richiedendo un consenso informato, condividendo un protocollo con i colleghi allergologi per i trattamenti in caso di reazioni avverse, la somministrazione in ambiente ospedaliero delle prime somministrazioni di farmaco e prescrizione a domicilio, con istruzioni d’uso, dell’adrenalina fast ject. Il lavoro di messa a punto è durato più di 2 anni ed ha prodotto un documento condiviso, pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte n. 06 del 12/02/2009 (Linee guida per l’attivazione del servizio di Cure Domiciliari nelle Aziende Sanitarie Locali della Regione Piemonte relativamente ai soggetti in età evolutiva ad integrazione della D.G.R. n. 41-5952 del 7 maggio 2002).

Anche se esistono differenze nella attuazione della terapia domiciliare in funzione delle diverse ASL/distretti, nonché alla ubicazione della residenza del paziente, in genere non esistono reali “barriere” alla terapia domiciliare, almeno per quanto riguarda la terapia antibiotica endovenosa nella FC. E’ necessario rispettare i termini per concordare preventivamente l’avvio di una terapia domiciliare per dare la possibilità di organizzare l’apparato di persone dedicate alla terapia domiciliare. Spesso, in procinto di festività, è necessario prevedere il ricovero per alcuni giorni prima di poter dare l’avvio alla gestione domiciliare. Data la necessità

di individuare un “care giver”, la maggior parte dei pazienti giovani-adulti che vivono autonomamente fuori “casa”, rientrano nella famiglia di origine durante il periodo di terapia antibiotica endovenosa per trovare il necessario supporto.

Nella nostra esperienza l’ascolto del paziente e delle sue esigenze, la cooperazione con gli amministratori regionali, le associazioni di pazienti, i servizi di cure territoriali, il riconoscimento e l’utilizzo delle risorse già presenti sul territorio regionale hanno permesso di costruire un modello operativo facilmente adattabile alle diverse aree territoriali. La destinazione di parte dei fondi ex legge 548/93 (così come peraltro previsto dal Legislatore) alle strutture territoriali ha permesso di superare i limiti di “orario” dei servizi cure domiciliari, permettendo l’esecuzione delle terapie antibiotiche a domicilio, rispettando gli orari corretti di somministrazione dei farmaci.

Questo progetto ha “ascoltato” la voce dei pazienti ed è giusto farlo anche ora, leggendo le semplici parole di Federica: *“Sono Federica ho quasi 21 anni, sono affetta da Fibrosi Cistica e vengo seguita dal Centro di..... e dall’A.D.I del Distretto di appartenenza. Sono in lista di trapianto polmonare ed è dall’età di nove mesi che faccio cicli di terapia antibiotica con una frequenza di circa 4 all’anno. Tale necessità ha condizionato moltissimo la mia vita e la mia infanzia dovendo passare i 15 giorni di terapia in ospedale, con tutti i limiti psico-fisici che la vita ospedaliera implica; anche la mia frequenza scolastica ha subito inevitabilmente dei danni. Nel 2000 circa, l’equipe medica da cui sono seguita propose ai miei genitori di entrare nel percorso di assistenza domiciliare infermieristica (A.D.I). Poter fare i cicli di terapia antibiotica a casa, significa, mantenere una qualità di vita pressochè normale: niente più ricoveri ospedalieri!!! Dall’inizio del percorso ad oggi, la qualità del servizio domiciliare offertomi è migliorata: l’impegno, la professionalità, l’umanità e la collaborazione ricevute, sono state perfettamente rispondenti alle mie esigenze personali. Grazie al rapporto di fiducia instauratosi con gli infermieri domiciliari è migliorata, non solo la mia qualità di vita ma, quella di tutta la mia famiglia. Credo che questo percorso così funzionale potrebbe applicarsi in tutto il territorio italiano”.*

Il progetto di terapia domiciliare rappresenta un ottimo esempio di collaborazione bi-direzionale tra ospedale e territorio che ha permesso di garantire anche al domicilio un’assistenza appropriata, programmata in base alla necessità del singolo paziente, con riduzione del numero di ricoveri e dei giorni di ospedalizzazione, e comunque un più rapido rientro al domicilio dopo un ricovero inevitabile, con garanzia di continuità di cure e del percorso assistenziale di presa in carico del paziente da parte del Centro ospedaliero che ne garantisce il follow up. In particolare il progetto per l’insufficienza respiratoria cronica con la possibilità di telemonitoraggio comporta anche un minor accesso ai servizi predisposti per l’emergenza.

Uno degli obiettivi ampiamente raggiunti è stato quello di migliorare il benessere psicofisico e la qualità di vita dei pazienti e delle famiglie grazie al mantenimento del paziente e dei familiari nel proprio contesto abitativo-sociale. Per i pazienti con FC molto gradita inoltre è stata la percezione di poter ridurre il rischio di acquisire cross infezioni legate alla degenza ospedaliera.

Sicuramente l’avere individuato come partner strutture

territoriali già esistenti ha permesso di semplificare molto l'avvio della terapia al domicilio almeno in termini pratici; certo tale esperienza copre solo in parte i fabbisogni del paziente, perchè non permette di offrire una reale presa in carico globale domiciliare. Per ora l'insufficienza respiratoria cronica nei pazienti con FC può rientrare nel programma di

telemonitoraggio della rete per l'assistenza alla insufficienza respiratoria in età evolutiva, solo in età pediatrica. Punto fondamentale resta la segnalazione del "caso" che deve tenere conto dei tempi tecnici per l'attivazione delle risorse sul territorio per la realizzazione del progetto.

Elisabetta Bignamini, Medico

SC Pneumologia - Centro Regionale Fibrosi Cistica Piemonte e Valle d'Aosta settore pediatrico, AOU OIRM-San Anna, Torino
(elisabetta.bignamini@oirmsantanna.piemonte.it)

Lorella Bergamin, Infermiere Coordinatore

SC Pneumologia - Centro Regionale Fibrosi Cistica Piemonte e Valle d'Aosta settore pediatrico, AOU OIRM-San Anna, Torino
(lorella.bergamin@unito.it)

Barbara Messore, Medico

SCDU Malattie Apparato Respiratorio 5 - Centro Regionale Fibrosi Cistica Piemonte e Valle d'Aosta settore adulti, AOU San Luigi - Orbassano (TO)
(b.messore@virgilio.it)



E' crescente la prevalenza di Stafilococco Aureo meticillino-resistente. Cosa viene attuato nel tuo Centro per la prevenzione dell'infezione, la eventuale terapia eradicante e la terapia soppressiva dell'infezione persistente?



Dibattito

Epidemiologia e MRSA

Da alcuni anni ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti agli antibiotici, in particolare meticillina e flucloxacillina (MRSA), geneticamente distinti, sono in aumento, in parallelo con la presenza di ceppi epidemici in individui non-FC. Il Registro Americano riporta un significativo aumento dell'infezione da MRSA dallo 0.1% nel 1995 al 18.9% nel 2006 (1), con risultati ancora controversi non solo sul ruolo di questa infezione nel decorso della malattia polmonare, ma anche sulla opportunità di attuare una terapia di prevenzione con antibiotici somministrati sia per via sistemica che per aerosol.

Un recente studio nordamericano ha valutato lo *Staphylococcus aureus* isolato a livello nasale in bambini con FC, confrontandolo con quello dei loro familiari, nell'ipotesi che tale batterio avesse nell'ambito familiare la sua più facile trasmissione (2). I risultati principali dello studio dimostrano che nelle famiglie esaminate il 27.6% aveva 2 o più membri della famiglia colonizzati dallo stesso ceppo di Stafilococco, sia MRSA che non MRSA e che dei ceppi di MRSA circa il 30% era di tipo extraospedaliero (CA-MRSA), ceppo ritenuto più virulento del ceppo di acquisizione ospedaliera (HA-MRSA). Per questo, pur non avendo dimostrato in quale direzione avvenga la trasmissione né la virulenza dei ceppi di MRSA isolati, l'ambiente familiare può rappresentare la principale fonte di trasmissione dello SA. Per questo alcuni suggeriscono di monitorare l'infezione delle vie aeree superiori e di trattare precocemente, sia per uso topico che per via sistemica, la prima colonizzazione da MRSA (3).

MRSA e declino della funzione polmonare

Gli studi clinici effettuati (pochi studi randomizzati, più numerosi gli studi osservazionali) hanno tentato di definire sia l'impatto di MRSA sul declino della funzione polmonare sia quale strategia terapeutica adottare per la prevenzione e il controllo dell'infezione. La revisione *narrativa* di alcuni articoli, selezionati in base alla numerosità del campione, alla fonte dei dati riportati (Registro americano) e al tipo di quesito, si è orientata sulla identificazione di due studi quasi contemporanei che hanno misurato l'effetto della infezione da MRSA sulla funzionalità polmonare (4, 5) (Tabella I).

I risultati del primo studio suggeriscono che il riscontro di MRSA è probabilmente un marker di una più severa patologia respiratoria, ma non è lo MRSA che provoca un peggioramento più rapido (4). Tuttavia, alcune criticità rilevate in questo studio, in particolare la non omogeneità del campione, esaminato in diversi periodi di osservazione e senza distinguere tra colonizzazione occasionale o cronica, non permettono di definire il reale impatto dell'infezione da MRSA sulla funzionalità polmonare (6). Dati più convincenti si ricavano dall'analisi dei risultati provenienti da uno studio retrospettivo del Registro americano, che ha l'obiettivo principale di studiare l'effetto della persistenza (definita come presenza di tre o più escreti positivi) di MRSA nei confronti dell'andamento della funzionalità respiratoria (5). La potenza dei numeri e il valore mediano del periodo di follow-up (5.3 anni) permettono di chiarire alcuni dati ambigui del precedente lavoro. Circa un terzo dei malati presenta

Tabella I

MRSA e declino della funzione polmonare: sintesi di alcuni studi clinici

Sawicki GS et al 2008 (4)	Dasenbrook EC et al 2008 (5)
<ul style="list-style-type: none"> • Studio prospettico osservazionale • Valutazione dell'andamento nel tempo della funzionalità polmonare in soggetti con almeno una cultura positiva per MRSA in soggetti di età > 6 aa • Periodo di follow-up 2001-2003 • Gruppo MRSA positivo 593/5090 vs Gruppo MRSA negativo (n° 4497) 	<ul style="list-style-type: none"> • Studio retrospettivo • Valutazione dell'andamento nel tempo della funzionalità polmonare in soggetti con almeno tre culture positive per MRSA in soggetti di età > 6 aa-< 45aa • Periodo di follow-up 1996-2005 • Gruppo MRSA positivo 1720/17000 vs Gruppo MRSA negativo (n° 13922)

nell'escreato MRSA. Di questi solo una parte sviluppa colonizzazione persistente da MRSA. Tale colonizzazione sembra verificarsi in un gruppo in cui inizialmente il danno polmonare è più severo e già colonizzato con altri germi; però, se l'analisi statistica tiene conto delle altre variabili cliniche, nel corso del tempo non risulterebbe associata ad un declino più rapido della funzionalità respiratoria.

Altri quesiti aperti sull'infezione da MRSA riguardano in particolare: a) la prevenzione dell'infezione; b) la eventuale terapia eradicante; c) la terapia soppressiva dell'infezione persistente.

Prevenzione dell'infezione

Non sono riportati risultati definitivi sulle strategie di controllo e prevenzione dell'infezione dell'MRSA, ma è prassi di tutti i Centri che hanno comunicato l'andamento epidemiologico di questa infezione adottare le stesse misure di segregazione dei pazienti e gli stessi programmi di igiene preventiva già raccomandati per limitare le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* e, più in generale, da patogeni multiresistenti, non conoscendo di questi ultimi ancora completamente il ruolo sulla prognosi in FC. Le linee guida del Regno Unito sulla infezione da MRSA pongono comunque molta attenzione alla decolonizzazione delle vie aeree superiori, applicando terapie sia per uso topico che per via generale e, comunque, una attenta sorveglianza ambientale (3).

Eradicazione dell'infezione

Non esistono trials clinici controllati e randomizzati che definiscono le strategie terapeutiche standard da utilizzare per la eradicazione dell'infezione da MRSA. Alcuni protocolli di eradicazione alla prima infezione prevedono l'uso di vancomicina (anche per via aerosolica), linezolid, acido

fusidico, rifampicina, clindamicina con diverse associazioni e durata di trattamento (7). Il successo dell'eradicazione varia tra il 50% e l'80% (8). Comunque, è frequente la ricomparsa dell'infezione a distanza di 6-12 mesi. Molto recentemente sono state proposte nuove formulazioni di antibiotici somministrabili per aerosol quali gli aminosteroli, che sembrano avere grosse potenzialità, almeno a livello sperimentale (8).

Terapia soppressiva dell'infezione persistente

Anche su questo punto la letteratura non fornisce dati conclusivi, ma diversi protocolli di trattamento definiscono un primo step, che si basa sull'uso di farmaci per via orale e per via aerosolica, scelti sulla base della diversa sensibilità microbiologica per una durata media di 6 settimane, da ripetere eventualmente se non si registra eradicazione. La terapia per via sistemica (e in questo caso il trattamento di scelta sembra cadere prevalentemente sull'uso della teicoplanina) va limitata alle esacerbazioni polmonari secondarie all'infezioni da MRSA. E' previsto uno stretto controllo dell'andamento dell'infezione ed una sorveglianza microbiologica anche dopo eradicazione dell'infezione (definita come tre colture di escreato negative per MRSA in 6 mesi), almeno per 6 mesi (3).

La nostra esperienza

In assenza di dati disponibili definitivi sulla storia naturale dell'infezione da MRSA, il comportamento adottato dal nostro Centro di cura prevede una maggiore sorveglianza dei pazienti colonizzati con MRSA, con trattamento aggressivo anche della prima infezione in presenza di riacutizzazione respiratoria, e con una particolare attenzione alla registrazione di segni e sintomi di eventuale instabilità clinica, soprattutto se la prima colonizzazione avviene in età

Tabella 2

Comportamenti adottati nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica con infezione da MRSA

- Sorveglianza microbiologica*
- Sorveglianza epidemiologica
- **PREVENZIONE:** Misure di prevenzione per la trasmissione del germe da paziente a paziente (segregazione e raccomandazioni di norme generali di igiene) presso il centro di cura
- Raccomandazioni di norme generali di igiene nel proprio ambiente di frequentazione
- **TERAPIA ERADICANTE:** Terapia antibiotica di eradicazione (generalmente per via orale) dalla I colonizzazione, a cicli ripetuti fino ad eradicazione, della durata media di un mese (non si applicano protocolli di trattamento per via aerosolica) .
- Terapia per via sistemica nel caso di riacutizzazione respiratoria
- **TERAPIA SOPPRESSIVA** dei soggetti a rischio**
- Sorveglianza dei soggetti a rischio**

* Il controllo microbiologico si attua prevalentemente sulle vie aeree inferiori, solo recentemente anche a livello delle vie aeree superiori.

** Soggetti in lista d'attesa o trapiantati con colonizzazione cronica da MRSA. Soggetti che, prima dell'acquisizione di SMRA, hanno un quadro clinico più instabile, necessitano di frequenti trattamenti antibiotici e frequenti ospedalizzazioni, presentano una funzionalità polmonare più bassa e uno score radiologico peggiore, presentano co-colonizzazioni (9).

Tabella 3

Problemi aperti	
Punti convergenti	Punti divergenti
<p>Necessari studi epidemiologici di tipo prospettico per definire</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ i fattori di rischio ○ se e quale terapia eradicante ○ se e quali strategie di segregazione ○ correlazione tra stato di infezione e declino della funzione polmonare ○ identificazione rapida di ceppi di MRSA <p>E' comunque prassi adottare le stesse strategie di monitoraggio clinico e di segregazione delle infezioni da gemi gram-negativi.</p>	<p>I risultati degli studi non permettono di definire trattamenti terapeutici particolari in soggetti giovani con infezione cronica da MRSA .</p> <p>Non c'è consenso :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sulle strategie terapeutiche di prevenzione 2) sulla terapia soppressiva 3) sul trattamento dei pazienti in lista trapianto o trapiantati 4) sulla terapia eradicante dei ceppi più aggressivi

più precoce e in soggetti "a rischio". L'adozione di misure di prevenzione di cross-infezione (segregazione) sono fortemente raccomandati per tutti i pazienti con infezione da MRSA (Tabella II).

Dunque gli studi clinici, pur identificando gli stessi obiettivi, non ci consentono al momento attuale di definire strategie di trattamento standard, nè di proporre chiare linee guida, con luci ed ombre che possono diversificare il comportamento adottato dai singoli Centri (Tabella III).

Uno studio epidemiologico longitudinale multicentrico italiano, coordinato dalla Dott.ssa Campana a Firenze, di cui sono già noti alcuni dati preliminari, potrà definire il ruolo di MRSA sull'impatto clinico e fornire un ulteriore contributo alle strategie di terapia e di prevenzione (10).

Valeria Raia

Centro Regionale Fibrosi Cistica - Dipartimento di Pediatria,
Università Federico II, Napoli
(raia@unina.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2006 annual report 2007. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD.
2. Stone A, Quittell L, Zhou J, Alba L, Bhat M, DeCelle-Germana J, Rajan S, Bonitz L, Welter JJ, Dozor AJ, Gherson I, Lowy FD, Saiman L. Staphylococcus aureus nasal colonization among pediatric CF patients and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:895-899
3. Cystic Fibrosis Trust. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group. 2008
4. Sawicki GS, for the "Investigators and Coordinators of the Epidemiological Study of Cystic Fibrosis". The impact of incident methicillin resistant Staphylococcus aureus detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: 1117-1123
5. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, and Boyle MP. Persistent Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 178:814-821
6. Sawicki GS, Rasouliyan L, Ren CL. The impact of incident methicillin resistant Staphylococcus aureus detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:734-735 (author reply: 735).
7. Hayes D Jr, Murphy BS, Mullett TW, Feola DJ. Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation. *Respirology* 2010; 15:184-186
8. Alhanout K, Brunel JM, Raoult D, Rolain JM. In vitro antibacterial activity of aminosterols against multidrug-resistant bacteria from patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64:810-814
9. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4:49-52
10. Campana S, Cocchi P, Doring G, Taccetti G. Emergence of an epidemic clone of community associated methicillin-resistant panton valentine leucocidin - negative Staphylococcus aureus in cystic fibrosis patient populations. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45:3146-3147



Dibattito

Premesse

Lo *Staphylococcus aureus* (SA) è il più comune patogeno isolato dalle vie respiratorie dei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) ed è il primo microorganismo che provoca infezione in questi pazienti (1). Nel 2005 i dati del Registro Americano riportano che il 51,8% di tutti i pazienti con FC presentano SA nelle vie respiratorie e la prevalenza di colonizzazione è più alta tra i bambini e gli adolescenti (2). Negli ultimi anni si sta assistendo ad un aumento progressivo del riscontro di ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti al gruppo delle beta-lattamine, quali penicillina e meticillina (MRSA). I dati del Registro Americano riportano una prevalenza del 7% nel 2001 e del 17,2% nel 2005 (1,2).

Gli MRSA posso essere acquisiti in ambiente ospedaliero (HA-MRSA) o in comunità (CA-MRSA). I ceppi possono essere distinti in base al diverso gene che regola la resistenza (gene SCCmec) e danno anche manifestazioni cliniche diverse. I ceppi contenenti SCCmec di tipo I-III sono considerati HA-MRSA, mentre quelli con il genotipo SCCmec tipo IV-V sono considerati CA-MRSA (5). Inoltre, i ceppi di CA-MRSA producono una tossina citolitica chiamata Panton-Valentine leucocidina (PVL) che si associa a gravi infezioni cutanee, polmonite necrotizzante, ascessi polmonari (6, 7).

Gli ultimi studi epidemiologici evidenziano un crescente riscontro di ceppi acquisiti in ambiente extraospedaliero. Goerke e collaboratori hanno riscontrato che lo SA è presente frequentemente nei tamponi nasali di famigliari di pazienti affetti da FC e lo stesso clone è presente nell'escreato (3). Questo suggerisce che i famigliari sono una sorgente di acquisizione per SA e le vie aeree superiori possono essere la sorgente per una infezione/colonizzazione delle basse vie aeree. Dati sovrapponibili sono segnalati per lo MRSA, che è presente nei famigliari di pazienti affetti da FC (4). Si ribadisce il concetto che l'ambiente comunitario è fonte di SA resistenti. Sebbene in passato i ceppi isolati in FC erano del tipo HA-MRSA, attualmente l'epidemiologia sta cambiando, la maggiore rilevanza sembrerebbe avere la varietà di CA-MRSA. Una recente review del Johns Hopkins Center rivela che il 40% dei rilievi di MRSA è di tipo CA (8).

Impatto clinico sui pazienti FC dello SMRA: la letteratura

L'effetto clinico dell'infezione/colonizzazione con MRSA dei pazienti con FC non è chiara, ovvero i dati sono ancora discordanti. Ren e coll. in uno studio prospettico osservazionale hanno analizzato i dati relativi alle colture dell'escreato di 20.451 pazienti del registro Americano seguiti per un anno: 1.834 (7,5%) sono risultati positivi solo a SA, di questi l'11% presentava MRSA (9). Sia i pazienti adulti che i bambini presentavano al momento del riscontro un FEV1 significativamente inferiore. Durante il periodo di osservazione i pazienti con MRSA hanno avuto un maggior numero di ospedalizzazioni, di necessità di terapie antibiotiche orali, endovenose e aerosoliche. Sulla base di questi dati gli autori ipotizzano che l'infezione da MRSA si associa a una più severa malattia polmonare.

Alcuni dati vengono confermati da un altro studio retrospettivo caso-controllo su 300 bambini, di cui 10 con MRSA. Confrontati con i controlli e valutati un anno prima e un anno dopo il riscontro di MRSA, i bambini con FC e MRSA hanno un'altezza significativamente inferiore, richiedono più cicli di terapia ev e hanno un peggiore score radiologico, ma non viene invece influenzata la funzionalità polmonare (10). Sawicki et al. hanno seguito dal 2001 al 2003, mediante uno studio prospettico osservazionale, 5.090 pazienti del Registro Americano con età maggiore di 6 anni: 593 (12%) hanno acquisito MRSA (considerati anche i soggetti con un solo riscontro) (11). I pazienti con MRSA hanno un FEV1 % più basso al momento della diagnosi e hanno un maggiore declino del parametro rispetto ai soggetti negativi, ma l'entità del declino non varia significativamente tra prima e dopo il riscontro. Anche questo lavoro conferma che tali pazienti hanno ricevuto un maggior numero di antibiotici orale, ev e per via aerosolica. La letteratura sembra concorde nel darci il messaggio che la coltura positiva per MRSA sia un indice di malattia polmonare più severa e che necessita di una maggior pressione antibiotica, ma che non si associ a peggioramento significativo della funzionalità polmonare. Tutti questi lavori non hanno però considerato la differenza tra ceppi CA e HA e la eventuale produzione di PVL.

Uno dei lavori più importanti in letteratura per numero di campioni considerati e durata di osservazione è quello di Dasenbrook, che ha analizzato una coorte di 17.357 pazienti del Registro Americano dal 1996 al 2005: 1732 avevano almeno 3 colture positive per MRSA. Il declino della funzionalità polmonare di questo gruppo rispetto a MRSA negativi era maggiore (-2.06 vs -1.44% pred./anno, $p < 0.001$). Questo si evidenziava nella fascia di età 8-21 anni e non negli adulti. Sebbene questi risultati suggeriscano un'associazione tra MRSA e declino della funzione polmonare, per gli stessi autori è prematuro raccomandare il trattamento antibiotico nei pazienti con persistente MRSA in quella fascia di età. Altro punto che va evidenziato è che vari autori pongono l'attenzione sul fatto che i pazienti con FC più a rischio di infezione da MRSA sono quelli che, prima dell'acquisizione di MRSA, hanno un quadro clinico più instabile che necessita di frequenti trattamenti antibiotici (soprattutto con chinolonici e cefalosporine), frequenti ospedalizzazioni, con una colonizzazione cronica da *Aspergillo Fumigatus*, che hanno una funzionalità polmonare più bassa e uno score radiologico peggiore (10, 11, 19).

Trattamento infezione e colonizzazione MRSA ed eradicazione

Dalla letteratura emerge che non esiste un atteggiamento condiviso nei confronti dell'infezione da MRSA: tale diversità si manifesta sia per quel che riguarda il monitoraggio che il trattamento di tale infezione. Si distinguono così Centri che operano in modo più conservativo facendo prevalere l'incerto ruolo dell'MRSA sull'andamento della patologia polmonare e che si orientano esclusivamente al trattamento dell'infezione acuta, altri, ponendo più rilievo all'aggressività del batterio, propongono schemi di eradicazione e

trattamento prolungato. La terapia standard nell'infezione acuta da MRSA è la vancomicina ev (14). Alternativa alla vancomicina è il linezolid, che ha anche il vantaggio di avere una biodisponibilità orale del 100%, raggiungendo una buona concentrazione nel siero e nell'escreato dei pazienti (13). Sono stati descritti vari protocolli di eradicazione non randomizzati, alcuni utilizzano la vancomicina anche per via aerosolica, il linezolid, l'acido fusidico, la rifampicina, la clindamicina, il trimetoprim con diverse associazioni e durate di trattamento, ma non esistono comunque trials clinici controllati e randomizzati (15, 17). I dati della letteratura riportano un successo dell'eradicazione variabile tra il 50% e l'80% e comunque è frequente la ricomparsa dell'infezione a distanza di 6-12 mesi (15, 16). Ci sono categorie di pazienti su cui probabilmente è necessario tenere un atteggiamento aggressivo, come i trapiantati con colonizzazione cronica con MRSA che hanno un'elevata mortalità postchirurgica: in alcuni Centri Trapianto la positività allo MRSA rappresenta una controindicazione assoluta o relativa al trapianto.

Un punto cruciale su cui la letteratura è concorde è da un lato la sorveglianza dello stato microbiologico del paziente ed in seguito la segregazione di questi pazienti: alcuni paesi hanno stilato linee guida che raccomandano le modalità di isolamento come per i batteri gram negativi resistenti (18). Vari lavori hanno descritto la potenziale trasmissione di MRSA tra pazienti anche se la più probabile acquisizione di tale germe è extraospedaliera.

La nostra esperienza

Nel nostro Centro la prevalenza di pazienti con MRSA è del 9,3%, in particolare del 8,7% in età pediatrica e del 10,1% negli adulti. Il nostro atteggiamento definito conservativo

prevede:

- stretta sorveglianza microbiologica dei pazienti ed attuazione di manovre di isolamento e segregazione nei ricoveri e nelle visite ambulatoriali (giorni e orari definiti);
- terapia mirata nelle fasi di esacerbazione respiratoria acuta;
- non applichiamo protocolli di eradicazione al primo riscontro;
- nessuna terapia di mantenimento dei pazienti colonizzati se non più stretto monitoraggio clinico e microbiologico e maggiore pressione farmacologica antibiotica (sia per via ev, orale e aerosolica) soprattutto nei pazienti che mostrano una maggiore instabilità clinica.

Prospettive

Il futuro, mediante studi prospettici longitudinali, dovrà rispondere al quesito su quale sia il reale impatto dell'infezione da MRSA sull'andamento della patologia polmonare in FC, distinguendo anche eventuali differenze legate ai ceppi (CA, HA) e/o alla produzione di tossine (PVL+/-). Occorre inoltre un monitoraggio stretto dell'epidemiologia di questa infezione, evidenziando i fattori di rischio e le misure preventive. Infine saranno necessari trials clinici controllati e randomizzati per definire le modalità di trattamento dell'infezione acuta, cronica e dell'eventuale eradicazione.

Mirco Ros

Centro Supporto Fibrosi Cistica, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Cà Foncello, Treviso
(mros@ulss.tv.it)

Riferimenti bibliografici:

- Saiman et al. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:57-71
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2005 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2006
- Goerke et al. Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with e without cystic fibrosis patients. *J Infect Dis* 2000; 181:984-989
- Stone A et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization among pediatric CF patients and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:895-899
- Tenover et al. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. *J Clin Microbiol* 2006; 44:108-118
- Elizur A. et al. Pantone-Valentine Leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lung infection in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2007; 131:1718-1725
- Campana S et al. "Emergence of an epidemic clone of Community Associated Methicillin-Resistant Pantone Valentine Leukocidin-Negative *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patient populations". *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45:3146-3147
- Boyle M et al. Molecular epidemiology of MRSA infection in cystic fibrosis and its clinical implications. In: North American Cystic Fibrosis Conference. Pediatric Pulmonology, MD, USA (2005)

- Ren L. et al. Presence of methicillin resistant Staphylococcus aureus in Respiratory Cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonology* 2007; 42:513-18
- Miaill LS et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:160-162
- Sawicki GS, for the “Investigators and Coordinators of the Epidemiological Study of Cystic Fibrosis. The impact of incident methicillin resistant Staphylococcus aureus detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43:1117-1123
- Dasenbrook EC, Merlo CA , Diener-West M, Lechtzin N, and Boyle MP. Persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 178:814-821
- Saralaya et al. Serum and sputum concentrations following the oral administration of linezolid in adult patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:325-328
- Valerie Waters and Felix Ratjen. Multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis: management and infection-control issues. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2006; 4:807-819
- Joe S.D. et al. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant Staphylococcus aureus at large cystic fibrosis centres. *J Cystic Fibrosis* 2010; 9:104-109
- Solis A et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonology* 2003; 36:189-195
- Hayes D Jr et al. Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation. *Respirology* 2010; 15: 184-186. Epub 2009 Nov 5.
- UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). 2008. UK CF Trust. Ref Type: Report.
- Nadesalingam K, Conway SP, Denton M Risk factors for acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4:49-52



"Uso dello score di Brody per l'analisi dell'HRCT (high resolution computed tomography) del torace nella pneumopatia della fibrosi cistica: da strumento per la ricerca clinica a strumento per la pratica clinica?"

Diversi anni sono passati dal prima pubblicazione sull'uso di uno score per la valutazione della HRCT del torace in fibrosi cistica (FC), ma solo recentemente vi è stato un crescente interesse sull'uso di queste metodiche per monitorare la progressione della malattia polmonare (1).

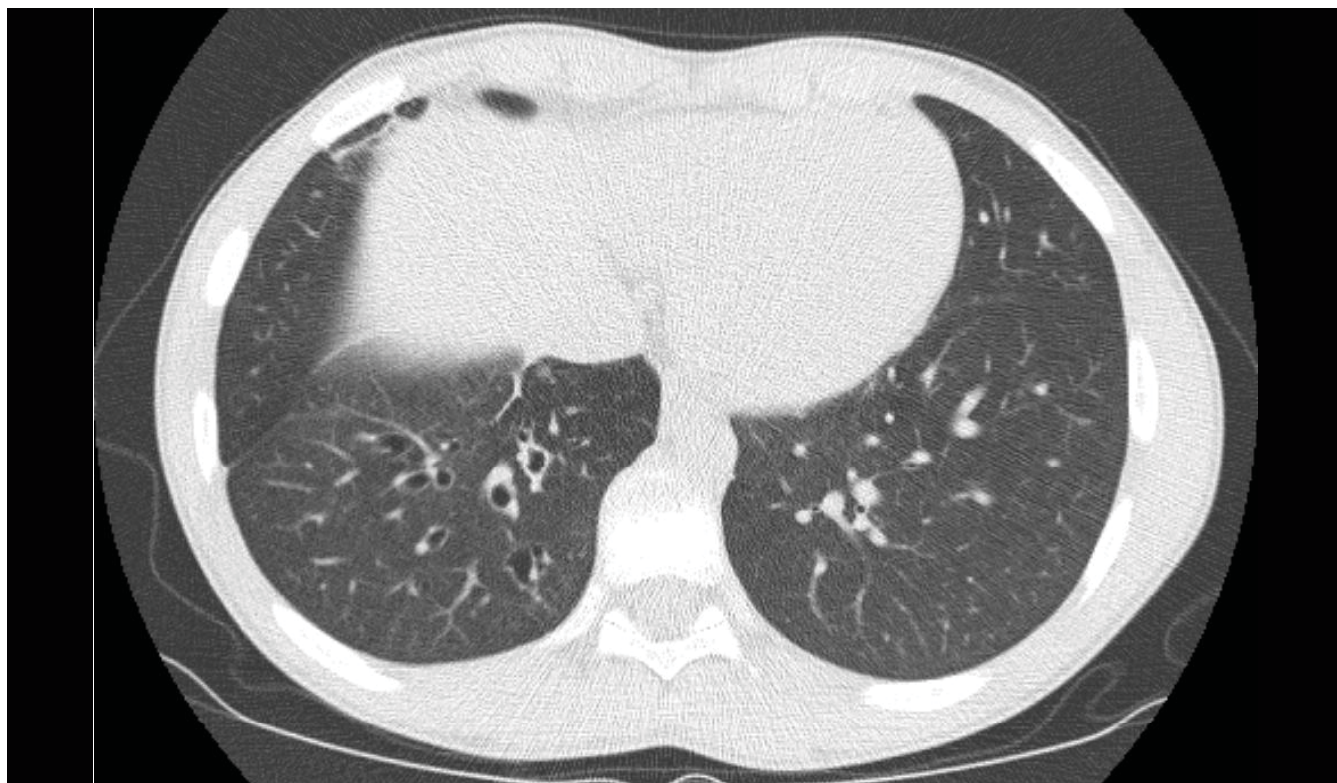
Questo aumento di interesse è dovuto a diversi fattori. Innanzitutto alla pubblicazione di numerosi studi che mostrano che il danno polmonare visibile alla HRCT, e quantificabile con gli opportuni scores, precede il danno funzionale valutato con i test di funzionalità, sia nell'età infantile sia in quella giovane-adulta (2, 3). In secondo luogo al fatto che, grazie all'introduzione di tecniche sofisticate come la HRCT a volumi controllati, si può identificare un iniziale danno polmonare già in età infantile (4). Infine, in ambito di ricerca clinica, è nata nell'ultimo periodo sempre più forte l'esigenza di trovare un outcome più sensibile delle prove spirometriche per verificare l'efficacia o meno di nuovi farmaci. Una valutazione quantificabile diretta di progressione

di malattia come quella che si può effettuare sulle immagini della HRCT potrebbe servire allo scopo.

Tra i punteggi ("scores") riportati in letteratura uno dei più usati è quello di Brody. Questo punteggio registra la presenza e la severità di anomalie specifiche per ogni lobo del polmone documentate su scansioni TAC (5). Sono considerati 6 lobi polmonari, dove la lingula è considerata come un singolo lobo. Per ciascun lobo vengono valutati separatamente i seguenti parametri: bronchiectasie, tappi mucoidi, ispessimento peribronchiale, opacità parenchimali, aree a vetro smerigliato, cisti o bolle, "air-trapping" su scansioni espiratorie, ove disponibili. Ad ognuno di questi parametri viene assegnato un punteggio (1-3) relativamente alla severità ed all'estensione. I criteri di definizione per ogni parametro sono ben definiti:

- **Bronchiectasie:** l'identificazione di queste richiede la presenza di un bronco con rapporto bronco/arteria >1 , oppure di un bronco visibile ad 1 cm dalla pleura costale oppure un bronco vicino alla pleura mediastinica (Figura 1).

Figura 1: Bronchiectasie di grado 1 e 2 nella parte centrale e periferica del lobo inferiore destro in paziente maschio di 8 anni affetto da FC prove funzionali spirometriche nella norma.



Per ciascun lobo, ad ogni gruppo di bronchiectasie vengono assegnati 4 punteggi. Il primo riguarda la dimensione in larghezza della dilatazione più grave (da 1 a 3, a seconda del rapporto dimensionale tra diametro del bronco e del vaso). Il secondo riguarda la larghezza media delle bronchiectasie visibili (da 1 a 3). Il terzo e il quarto attengono allo spazio in percentuale che queste occupano all'interno della parte centrale e periferica del lobo (<33%, 33-67%, >67%).

- *Tappi di muco* (“*mucous plugging*”): sono definiti come la presenza di opacità nel lume bronchiale visibile in sede ilare e perilare o come immagini ad “albero in fiore” nella periferia. Vengono dati 2 punteggi in base all'estensione dell'anomalia nella parte centrale e periferica di ciascun lobo.

- *Ispessimento peribronchiale* (“*airway wall thickening*”): è definito in presenza di un ispessimento della parete dei bronchi maggiore di 2 mm a livello ilare, di 1 mm nella zona centrale e di 0,5 mm in periferia. Per questo parametro vengono attribuiti 3 punteggi: uno di gravità (basato sull'entità dell'ispessimento), e gli altri 2 in base all'estensione per la parte sia centrale che periferica del lobo.

- *Zone di addensamento, aree a vetro smerigliato, bolle o cisti*: vengono quantificate in base allo spazio che occupano all'interno del lobo polmonare. A ciascuna di queste anomalie è associato un punteggio in base allo spazio occupato all'interno del lobo.

- *“Air trapping”*: è una zona ben circoscritta di ridotta densità parenchimale su immagine in espirio. È definito segmentale se interessa un intero segmento polmonare, sub-segmentale o esteso all'intero lobo. Vengono attribuiti 2 punteggi, uno in base all'estensione, uno in base al tipo di pattern (segmentale o sub segmentale).

Nel punteggio finale la severità di ogni anomalia viene moltiplicata per la sua estensione, consentendo così di ottenere un valore finale per ciascun lobo. I singoli punteggi “lobari” vengono infine sommati e normalizzati in una scala da 1 a 100 per produrre uno score totale. Il punteggio finale è direttamente proporzionale alla severità ed all'estensione del danno polmonare.

La quantificazione numerica della severità e dell'estensione di queste anomalie strutturali polmonari, pur con le precise limitazioni sopra descritte, non può non rimanere una procedura operatore-dipendente. È naturale quindi che risenta di variabilità sia inter- che intra-operatore. Questa intrinseca variabilità è stata tuttavia dimostrata essere tollerabile (6). È stato infatti verificato come tra osservatori diversi (radiologi e studenti opportunamente addestrati) vi sia un buon grado di accordo sia per il Brody score totale sia per gli altri scores analizzati. Va osservato comunque che sebbene la difformità sullo score totale sia accettabile, quella su alcune variabili (*air trapping*), pur in presenza di immagini di riferimento definite, rimane bassa e strettamente operatore-dipendente. Per quanto riguarda la variabilità intra-operatore, lo score di Brody ha mostrato una buona uniformità quando misurato a distanza di tempo. In particolare risulta del tutto sovrapponibile se effettuato entro una settimana, e meno paragonabile se entro 1-2 mesi. Il calo di uniformità nel tempo è probabilmente dovuto al fatto che l'attribuzione di questo score abbia subito un'interruzione di durata significativa. Viene suggerito altresì un retraining qualora questa pratica venga sospesa per un determinato periodo di tempo. Nello stesso studio è dimostrata l'affidabilità di altri sistemi di

punteggio (Castile, Helbich, Santamaria, Bhalla). Anche per questi score è stata documentata una buona variabilità inter ed intra-osservatore.

Non è tuttavia possibile determinare univocamente quale di questi score sia superiore agli altri. Tutti infatti sono caratterizzati da una buona correlazione con le prove di funzionalità polmonare e da una paragonabile variabilità operatore-dipendente. La scelta dello score dipende non solo dalla sua riproducibilità ma anche dalla capacità di cogliere lesioni piccole e di seguire nel tempo la progressione di malattia. Un operatore esperto impiega circa 15-20 minuti per assegnare uno score ad una immagine HRCT, tempo considerato significativo in termini di impegno. Il training necessario a giungere a questo livello di competenza, seppur poco quantificabile, è necessariamente lungo. Questa è la ragione principale per la quale nella pratica clinica questi score non sono ancora stati adottati in modo routinario sulle immagini HRCT disponibili.

Per un attento follow-up, la gravità della malattia polmonare è il parametro che va più strettamente valutato nel tempo. Questo può essere fatto sia monitorando la funzione che la struttura del polmonare. I test di funzionalità polmonare (spirometria e pletismografia) sono considerati gli strumenti più adeguati dall'età di 5-6 anni. Più recentemente è stato descritto ed introdotto il “multiple breath washout”. Ad una prima sua valutazione, risulterebbe dotato di buona sensibilità per i primi segnali di malattia (7,8). La radiografia standard del torace è stata ad oggi il metodo più usato per la valutazione della struttura polmonare nella pratica clinica. Tuttavia gli score suggeriti per valutarla sono poco maneggevoli per un uso routinario (9). A differenza della radiografia del torace, inoltre, la HRCT è più sensibile per anomalie di piccole dimensioni. In un lavoro su pazienti pediatrici asintomatici, la HRCT ha documentato come il 10-20% delle vie aeree sia già sede di bronchiectasie ed il 20% dei pazienti dimostri ispessimento peribronchiale. Tutte queste lesioni sono state documentate in progressione nel tempo (10). In un altro studio di coorte su pazienti seguiti per 2 anni è stato documentato come in alcuni la progressione del danno visibile alla HRCT e la funzione polmonare non siano correlati (6). In un caso è stato descritto un iniziale danno moderato alla HRCT a fronte di un lieve deterioramento funzionale. A distanza di due anni tuttavia, nonostante le prove di funzionalità avessero documentato un miglioramento, il danno descritto radiologicamente era notevolmente progredito (bronchiectasie e tappi mucoidi). In base a questo riscontro è possibile considerare un cambiamento nella gestione clinica dei pazienti: il potenziamento del programma fisioterapico drenante, l'introduzione di agenti antiinfiammatori o un più aggressivo trattamento antibiotico, o ancora l'introduzione di DNase o altri farmaci per via aerosolica. Il secondo paziente ha invece mostrato anomalie strutturali radiologicamente stabili nel tempo con una funzionalità polmonare in miglioramento. In questo caso il programma terapeutico è rimasto invariato. La dissociazione tra evidenza funzionale e danno documentato radiologicamente non è un dato isolato, ma confermata per molti pazienti in questo studio e successivamente anche da altri autori.

In uno studio di pazienti dai 6 ai 10 anni con prove di funzionalità normali è stata riscontrata una frequenza di bronchiectasie pari al 30% (11). In un altro studio in pazienti

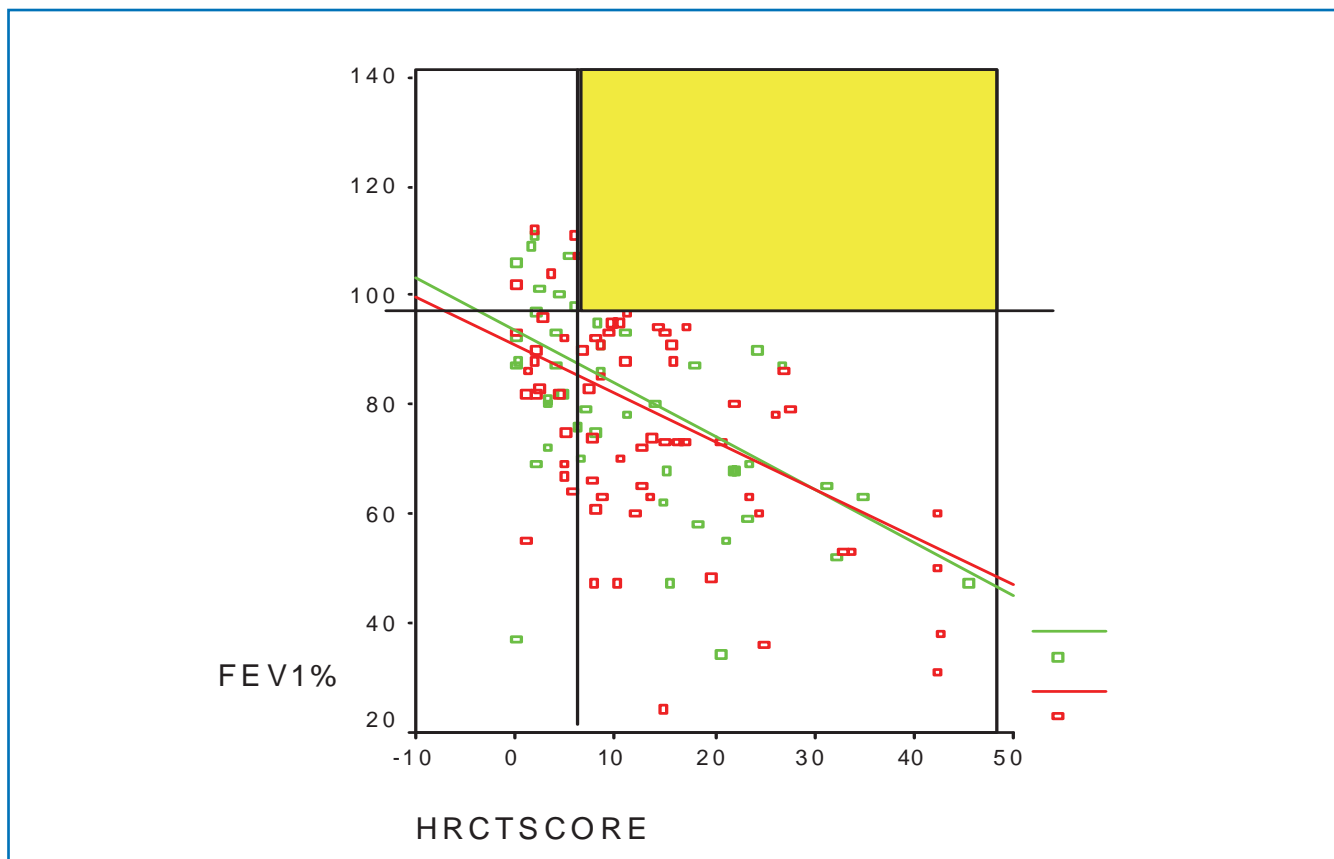


Figura 2: Realizzazione tra il volume espirato nel primo secondo (FEV1), espresso in valori percentuali rispetto al predetto, e score di Brody per la valutazione della tomografia assiale ad alta risoluzione (HRCT score) in 92 pazienti pediatrici seguiti presso il Centro FC di Verona. L'area in giallo rappresenta pazienti con spirometria normale (FEV>95% pred.) ma score di Brody patologico.

di età dai 12 anni all'età adulta, con FEV1 > 90%, sono state documentate nel 73% (12). Anche in un recente studio su 92 pazienti pediatrici del Centro Fibrosi Cistica di Verona si sono avuti risultati paragonabili. Come mostrato in Figura 2 pur essendoci una buona correlazione tra FEV1% e HRCT score, vi sono 13 pazienti in cui la spirometria è nella norma mentre lo score HRCT risulta significativamente alterato (13). Questi lavori hanno utilizzato lo score di Brody per fini di ricerca. Tuttavia, alla luce dei risultati ottenuti, riteniamo che sia del tutto auspicabile la sua applicazione nella pratica clinica.

In pazienti con test di funzionalità normali, la documentazione radiologica e la definizione precisa della localizzazione delle anomalie strutturali (bronchiectasiche, tappi mucoidi, ispessimento peribronchiale o piccole opacità), può consentire di eseguire un programma fisioterapico mirato ad esempio in un lobo affetto da bronchiectasie; di modificare la terapia aerosolica introducendo soluzione ipersalina o DNase in presenza di tappi mucoidi; di introdurre antiinfiammatori in terapia cronica nel caso di ispessimento peribronchiale al fine di rallentare la progressione del danno polmonare. Lo score di Brody, considerando ciascun lobo come singolo, consente una successiva verifica mirata del risultato ottenuto in termini morfologici. L'uso clinico dello score di Brody consentirebbe quindi di monitorare e quantificare l'evoluzione del danno strutturale polmonare in modo costante, preciso e sufficientemente oggettivo. Con l'uso di questo score nella pratica clinica, all'andamento temporale della funzionalità verrebbe affiancata una

contemporanea documentazione anatomica del danno polmonare. Le due valutazioni parallele potranno evidenziare, a volte in modo sovrapponibile, lo stato della malattia. Qualora il peggioramento dello score si discosti dai risultati dei test funzionali si aprirebbe lo spazio per la pronta attuazione di un programma terapeutico preventivo.

La valutazione precoce del danno polmonare con HRCT e score di Brody intorno ai 3-4 anni di vita consente di inquadrare precocemente il paziente, ben prima che i comuni test di funzionalità diano risultati affidabili. La difficile realizzazione e la difficile riproducibilità di questi sul bambino in età prescolare sono infatti note. I nuovi protocolli di HRCT a basso dosaggio con l'acquisizione di immagini chiare in pochi secondi consentono di indagare adeguatamente il paziente non collaborante senza dover necessariamente ricorrere a sedazione farmacologica.

Un'altro ambito di applicazione in recente espansione è costituito dalle forme "mild" di FC, individuate dallo screening neonatale e le "CFTR-related disease". In questi pazienti infatti i test di funzionalità polmonare non documentano anomalie significative e spesso non sono riscontrabili segni clinici di malattia polmonare. Sono quindi non trattati o seguono un programma terapeutico quotidiano "di minima". In questi casi la documentazione radiografica di bronchiectasie pur lievi in uno o più lobi può giustificare l'introduzione o l'intensificazione del programma fisioterapico quotidiano o farmacologico. La disponibilità di immagini radiografiche ha inoltre un valore educativo per il paziente ed i suoi familiari. Coma già per i dati spirometrici, la visione diretta delle

proprie immagini rende il paziente più consapevole, motivato e ne accresce la compliance al programma terapeutico. In età adolescenziale, la valenza formativa propria delle immagini risulta particolarmente utile.

Un accenno merita inoltre l'uso riportato in letteratura dello score in fase di riaccutizzazione della malattia. Vi sono infatti studi in cui lo score risultava migliorato ove la terapia aveva ottenuto risultati clinici soddisfacenti (14). In questo ambito, seppur l'applicazione dello score pre- e post-trattamento consenta di avere un outcome misurabile, il suo uso rimane poco giustificabile in quanto comporta una ravvicinata e significativa esposizione a radiazioni ionizzanti. È stato recentemente dimostrato che considerando la dose di 1mSV per TAC la riduzione di sopravvivenza associata con una TAC annuale a partire dai 2 di vita è di circa 1 mese considerando una vita media di 26 anni; di 2 anni con una vita media di 50. Il rischio di neoplasia cumulativo è invece del 2% a 40 anni e del 13% a 65. Nel caso di una TAC ogni 2 anni queste probabilità si riducono della metà (15). Non

esistono dati certi sul potenziale rischio di esposizione a radiazioni in epoca infantile. A fronte dell'aumento della vita media dei pazienti pediatrici con FC, è necessario tenere in considerazione il rischio dell'esposizione a radiazioni. È opportuno concordare con il radiologo la modalità diagnostica con la minor dosimetria possibile, senza tralasciare la ricerca di metodiche diagnostiche alternative che non comportino rischio espositivo (risonanza magnetica).

In ultima analisi, lo score di Brody sulla TAC polmonare consente l'identificazione precoce di segni di malattia e può seguire la progressione della stessa, indipendentemente dagli opportuni studi di funzionalità polmonare. L'utilizzo clinico di questo score può permettere di impostare nuove strategie terapeutiche e di verificarne l'efficacia in modo prospettico.

Sonia Volpi,

Centro Regionale Veneto di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Verona

(sonia.volpi@azosp.vr.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179(3):783-788
2. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23:93-97
3. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, de Jongste JC, Brink M, Tiddens HAWM. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61:80-85
4. Martínez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, Howenstine MS, Saba O, Coxson HO, Tepper RS. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1133-1138
5. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, Quan J. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1128-1132
6. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, Pare PD, Tiddens HA. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology* 2004; 231:434-439
7. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, Stroobant J, Carr S, Stocks J. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:249-256
8. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22:972-979
9. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Lai HC, Makhholm LM, Rock MJ, Splaingard ML. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:230-240
10. Castile R, Long F, Flucke R, Goldstein A, Filbrun D, Brody A. High resolution computed tomography of the chest in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; Suppl 19:277-278
11. Brody AS, Klein JS, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004; 145:32-38
12. Brody A, Campbell J, Millard S, Head AE. Relationship between FEV1 and high resolution chest CT findings in CF patients with mild lung disease: baseline data from the AAV2 Phase II Gene transfer study. *Chest* 2004; 125:509-521
13. Volpi S, Loeve M, D'Orazio C, Pintani E, Cesaro G, Rubin L, Hop W, Tiddens HAWM, Assael BM. Growth parameters in the first 2 yrs of life in cystic fibrosis patients are predictive for pulmonary function but not for computed tomography abnormalities in the school age. *Pediatr Pulmonol* 2008; Suppl 31:Abstract 475
14. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, Al-Dabbagh H, Hubli S, Moss RB. Spirometer-triggered high resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138:553-559
15. De Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, Aldrich J, Coxson HO, Sin D. Estimation of cancer mortality associated to repetitive computed tomography scanning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:199-203



Caso 6

Paziente D.D. di 17 anni e 9 mesi, sesso maschile, affetto da Fibrosi Cistica ad interessamento respiratorio e digestivo. La situazione respiratoria si caratterizza per: a) quadro anatomico polmonare con diffuse bronchiectasie nei lobi medio-superiori; b) colonizzazione cronica delle vie aeree da *Stafilococco Aureo*, intermittente da *Pseudomonas Aeruginosa*; c) andamento spirometrico stabile nel tempo con lieve broncoostruzione (FEV1: 99% pred.; FEF25-75: 62% pred.); d) scarsi i sintomi respiratori con necessità di circa 2-3 trattamenti antibiotici per os o ev/anno. Dal punto di vista digestivo il paziente presenta insufficienza pancreatica e discreto stato nutrizionale [BMI: 20.73 kg/m²; Peso: 54,4 kg (Centile: 5,83); Altezza: 162 cm (Centile: 1,18)] (vedi Figura). Presenta inoltre intolleranza al glucosio. L'ecografia addominale risulta nei limiti ed i parametri di funzionalità epatica e le transglutaminasi normali.

Da circa due anni D.D., pur in trattamento con estratti pancreatici, assunti nel rispetto della quantità correlata all'assunzione calorica, della tempistica con i pasti ed in associazione ad inibitori della pompa protonica, lamenta dolori addominali, flatulenza, presenza di feci voluminose, oleose e maleodoranti, appiattimento della curva di crescita ponderale. Il quadro clinico è confermato dalla presenza di marcata e protratta steatorrea (vedi Tabella).

	OTTOBRE 2008	FEBBRAIO 2009	SETTEMBRE 2009	MARZO 2010
Steatorrea 72 h (v.n. < 6 g./24 h)	47 g./24 h	67 g./24h	8 g./24h	41 g./24h
Estratti pancreatici	25000 U.I.	25000 U.I.	25000 U.I.	25000 U.I.
Capsule/pasto	4 6 4 6	6 3 8 4 8	5 8 5 8	5 3 8 5 8
Inibitori di pompa protonica	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Capsule	1	1	2	2
Sintomatologia	Presente	Presente	Assente	Presente

Quesito clinico: *Valutando le scelte diagnostiche e terapeutiche adottate per questo caso con steatorrea persistente, quale comportamento ritenete necessario?*

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. L'iter diagnostico necessita di un completamento a carico del compartimento intestinale, al fine di escludere un overgrowth batterico.
2. L'iter diagnostico è condivisibile, il peggioramento dei sintomi e dei segni digestivi potrebbe essere attribuito alla scarsa compliance del paziente, pertanto meritevole di maggiore sorveglianza.
3. E' ipotizzabile un difetto qualitativo degli acidi biliari con sbilanciamento tra glicolati e taurocolati e necessità di introduzione della taurina.

4. L'iter diagnostico necessita delle ulteriori indagini mirate ad escludere la celiachia silente e/o latente (IgG anti gliadina, IgA anti gliadina, anticorpi anti endomisio, anticorpi antitransglutaminasi, genotipo HLA DQ2 e DQ8 ed eventualmente EGDS + biopsia mucosa duodenale).
5. Un difetto di compliance è probabile. Se lo sviluppo puberale è stato completato e la statura ha raggiunto il target genetico, occorre anche rivalutare la situazione respiratoria: c'è un buon controllo dell'infezione polmonare cronica?

Approfondimenti:

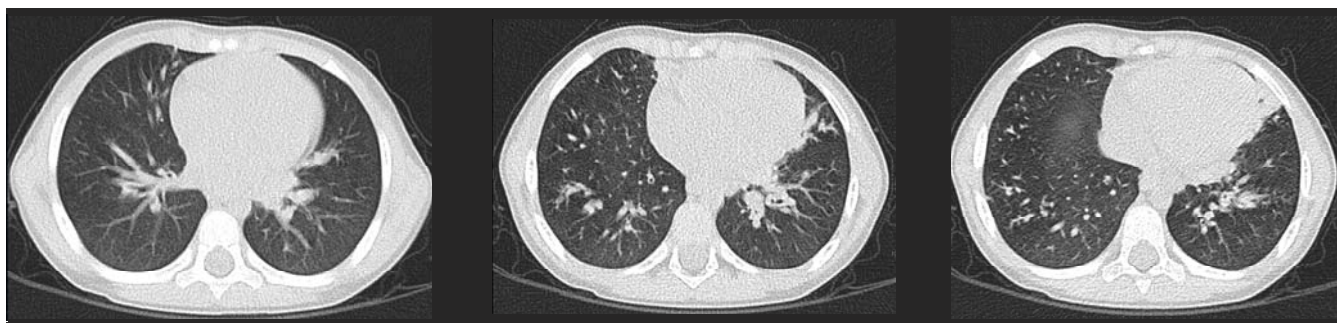
- Lombardo L, Foti M, Ruggio O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:504-508
- Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279-1286

Caso 7



A. P., femmina di 4 anni. Storia sospetta per Fibrosi Cistica per presenza di sintomi respiratori (tosse insistente fin dai primi mesi di vita, parzialmente responsiva alle terapie convenzionali. Lo screening neonatale per fibrosi cistica è risultato negativo. Per il sospetto diagnostico ha eseguito il test del sudore che in successione temporale ha dato a 4 anni i seguenti valori: NaCl 65 – 63 – 35 mEq/L, cloro sudorale 45 – 46 – 35 mEq/L. Sono stati documentati sufficienza digestiva (elastasi fecale), buono stato nutrizionale, normotolleranza glucidica. Il test genetico approfondito ha evidenziato una eterozigosi composta per M469V (p.Met469Val – mutazione “lieve”, che causa una sostituzione aminoacidica, descritta in associazione a delF508 in CBAVD) e per c.3601-3_3610del (nuova mutazione: delezione di 13 nucleotidi tra l'introne 18 e l'esone 19; coinvolge lo “splicing” e perciò nella trascrizione probabilmente salta l'esone 19; è come se ci fosse delezione dell'esone 19 e perciò è “causing mutation”).

Un'ulteriore approfondimento ha fatto emergere una familiarità per atopia (madre) ma sono risultati negativi i test allergologici serici. La microscopia elettronica delle cilia nasali è risultata normale. Nell'ultimo anno sono risultati frequenti gli accessi al Pronto Soccorso per episodi di “bronchite”, con tendenza alla tosse produttiva persistente. Per riscontro ripetuto di TASL e DNAasiB elevati e tamponi faringei positivi per Streptococco beta-emolitico gruppo A ha avviato una terapia antibiotica con Augmentin per 6 settimane e successivamente Stabicillina. I sintomi sono stati interpretati come possibile reflusso gastro-esofageo e trattati senza beneficio con Zoton per 1 mese. Da circa 6 mesi ha avviata terapia inalatoria e fisioterapia respiratoria con Pep mask, mostrando una scarsa aderenza. Una visita ORL è risultata sostanzialmente negativa. All'esame obiettivo è da segnalare “accenno a ippocratismo digitale”. Le immagini della Tac del torace sono riportate in Figura.



Quesito clinico: *Come riporteresti la diagnosi di questo caso nel data-base del Centro e nel data-base del Registro Italiano Fibrosi Cistica?*

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. Fibrosi cistica atipica
2. Fibrosi cistica con sufficienza pancreatica
3. Fibrosi cistica lieve con sufficienza pancreatica
4. Patologia CFTR-correlata
5. Sindrome del lobo medio, dubbia fibrosi cistica
6. Sindrome del lobo medio

Approfondimenti:

- De Boeck, et al. Cystic Fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61:627-635
- Farrell PM, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153:S4-S14
- Castellani C, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7:179-96



a cura di: P. Funghi

Gravidanza a rischio: il caso di M.

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un clinico specialista di fibrosi cistica, che sottopone le sue riflessioni (R. R.), un medico specialista di fibrosi cistica (G. Pizzamiglio, Milano), un genetista (G. Borgo, Verona), un ginecologo-ostetrico (L. Trepidi, Milano), la mamma ed il papà di Elisa ed Alessandro, la mamma di Andrea e Matteo, una psicologa (S. Di Marco, Palermo) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

Gli occhi di M. erano colmi di lacrime, ma non ne uscì una, né uscì una parola. Il marito le appoggiò con delicatezza una mano sulla spalla e disse: "Abbiamo capito. I rischi ci sono e sono alti. Ma noi abbiamo deciso di andare avanti con la gravidanza".

"Ma come – pensai - non li sfiora nemmeno un piccolo dubbio? Vogliono proseguire la gravidanza e mettere a rischio la vita della mamma e del bambino. Hanno compreso? Non vogliono credermi?" Era stato piuttosto frustrante per me elencare i rischi per la mamma ed il nascituro, suggerire loro di interrompere la gravidanza e dover prendere atto di una loro decisione di andare avanti. "Che consapevolezza della gravità della malattia hanno?" Forse anche il mio viso tradiva la frustrazione e la delusione. Ma non durò più di qualche secondo: "Ho capito - dissi - credo sia utile per voi riflettere ancora sulle cose che ci siamo detti. Ne riparlamo lunedì prossimo. Valutate l'opportunità di parlarne anche con la psicologa. Poi organizzo un incontro con il ginecologo Dr.V., che segue con noi le gravidanze a rischio. Ci vediamo lunedì." Salutai M. ed il marito: accennarono un mezzo sorriso di circostanza. Anche loro erano molto delusi e provati dal colloquio.

Nella riunione del mercoledì abbiamo rimesso in fila gli elementi clinici principali, che caratterizzavano la situazione di M.: FEV1 28% pred., in lieve declino negli ultimi 3 anni (-0.8% pred./anno), CV 55% pred. (2.54 L); non più di 3 trattamenti antibiotici ev./anno, ma il penultimo circa 1 anno fa fu effettuato in ricovero per la presenza di insufficienza respiratoria, che aveva richiesto la somministrazione di ossigeno notturno e diurno per 1 settimana; quadro radiologico polmonare con prevalente air trapping; BMI buono (23 kg/m²) e Z-score della densitometria minerale delle vertebre lombari di -0.6; curva da carico del glucosio normale. "Lunedì ribadirò l'elevata probabilità di dover inserire l'ossigeno-terapia anche precocemente, il rischio piuttosto elevato di dover interrompere la gravidanza nel caso di una insufficienza respiratoria ingravescente o di qualche complicanza polmonare e perciò il rischio piuttosto elevato di una nascita prematura con i relativi rischi per il nascituro. Ho discusso con il Dr.V. della situazione di M. La vedrà per fare una ecografia ed un primo colloquio mercoledì prossimo." Emersero altri elementi della situazione di M.: la madre ed il marito erano molto decisi a voler proseguire la gravidanza. Erano tutti molto religiosi. Non ci risultavano altre gravidanze, né richieste per l'adozione. Lo studio genetico completo del marito era stato fatto ancora prima del matrimonio, circa 4 anni fa, ed era risultato negativo. "Con ogni probabilità, l'unica che non è ancora completamente decisa e che è impaurita da questa scelta è M. E' una situazione proprio difficile. Interrompere la gravidanza dopo 12 settimane comporta indurre un parto, rappresenta uno stress ulteriore per un fisico debilitato ed è ancora più difficile da accettare per la madre. Non comprendo la loro ostinazione in questa scelta. Ribadirò il nostro suggerimento di interrompere ora la gravidanza."

Li per li ignoravo (o non volevo pensarci), che probabilmente questa era una gravidanza ricercata e voluta da tempo. Non mi risultava ne avessero mai parlato. Durante il ricovero di un anno fa M. era apparsa piuttosto preoccupata: avevamo discusso dell'aggravamento della malattia e avevamo anche parlato della prospettiva del trapianto, se la situazione non avesse mostrato reversibilità. E' seguito un anno stabile, senza episodi di insufficienza respiratoria o desaturazione notturna.

Nulla cambiò la settimana successiva, anche dopo il colloquio con la psicologa ed il Dr.V. Chiesi: "M., se vuoi dirmelo, cosa ti spinge in questa scelta?" "Dio mi ha dato questo bellissimo dono. Non possiamo rifiutarlo. Correrò tutti i rischi ma andrò avanti. Mio marito e la mia famiglia mi sono vicini." Non ci fu titubanza in questa risposta e questa volta il sorriso fu più disteso, rassicurante. Pensai che la decisione era stata presa e, mentre nella mia testa si addensavano nuvole grigie, tirai fuori un sorriso altrettanto rassicurante: "Hai compreso i rischi che comporta la prosecuzione della gravidanza. Ti sono stati spiegati da me e dal ginecologo. Conosci il mio timore per la tua salute ed il mio suggerimento. Noi però non ci tiriamo indietro e continueremo a fare quanto ci compete, per realizzare la tua decisione. Anzi moltiplicheremo le nostre attenzioni ed energie per seguire la tua gravidanza". Dissi questo con convinzione. Mi rimaneva l'amarrezza di non essere stato abbastanza incisivo e, per un'altra volta, mi convinsi che questa discussione avrebbe potuto essere fatta prima, prima della gravidanza, e che allora avrebbe portato forse ad una decisione diversa.

Dr. R. R.

Giovanna Pizzamiglio, Medico

Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica – Sezione Adulti –
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
Padiglione Sacco, U.O. Broncopneumologia, Milano
(giovanna_pizzamiglio@fastwebnet.it)

Dal 1960, anno in cui è stata pubblicata la descrizione del primo caso di gravidanza portata a termine con successo in una paziente affetta da fibrosi cistica (FC), le cose sono profondamente cambiate. L'incremento della sopravvivenza, il miglioramento globale delle condizioni cliniche delle pazienti FC in età fertile, in particolare del quadro nutrizionale e della funzione respiratoria, hanno reso la gravidanza un evento sempre più comune. La maternità non è solo il compimento fisiologico del ciclo vitale di una donna ma è anche la naturale espressione del desiderio di una vita quanto più normale possibile.

La gravidanza nelle pazienti affette da fibrosi cistica rimane tuttavia un evento a rischio ed è quindi necessario mettere in atto una serie di misure che ne riducano l'incidenza: dalla scelta consapevole alla pianificazione, allo stretto monitoraggio clinico, all'intensificazione delle cure, al tempestivo trattamento delle riacutizzazioni respiratorie e delle complicanze. Come primo passo è indispensabile la consulenza genetica. La coppia che ha intenzione di concepire un figlio deve essere informata dei potenziali effetti negativi che la gravidanza può determinare sul quadro clinico della madre: anche se la gravidanza non sembra influenzare negativamente il decorso della malattia e la sopravvivenza (mancano però studi a lungo termine) pazienti con uno stato nutrizionale inadeguato, $FEV_1 < 50\%$, ipossiemia, infezione da *Burkholderia cepacia*, diabete ed epatopatia partono svantaggiate e hanno un rischio maggiore di sviluppare complicanze nel corso della gravidanza (1). L'ipertensione polmonare rimane oggi l'unica vera controindicazione alla gravidanza (2); un rapido declino della funzione respiratoria, il mancato incremento ponderale e lo sviluppo di cuore polmonare possono costituire un'indicazione all'aborto terapeutico o all'induzione di un parto prematuro (3). I rischi per il feto sono legati a insufficienza utero-placentare ed a inadeguata crescita fetale, condizionati particolarmente dallo stato nutrizionale della madre, con una probabilità di parto prematuro significativamente più elevata.

La pianificazione della gravidanza è necessaria affinché essa inizi nelle migliori condizioni possibili, nutrizionali (è auspicabile che il peso prima del concepimento sia pari al 90% del peso ideale) e respiratorie (con tutti i limiti che la programmazione di un tale evento comporta, è raccomandabile un ciclo di antibioticoterapia ev prima della gravidanza). E' fondamentale chiarire sin dall'inizio che l'aderenza alle indicazioni terapeutiche, l'ottimizzazione della fisioterapia respiratoria e controlli clinici frequenti sono fondamentali per il successo finale. Il supporto familiare pratico e psicologico durante la gravidanza e negli anni seguenti è essenziale perché la mamma non deve sacrificare le cure dedicate a sé stessa per accudire il bimbo e deve essere assistita in caso di peggioramento delle sue condizioni di salute.

Il caso di M. descrive la messa a confronto di due posizioni apparentemente inconciliabili. Da una parte il dott. R.R. che vuole preservare la salute della sua paziente, dall'altra M. che mira al raggiungimento di un obiettivo per lei prioritario, anche a scapito della sua salute. Il dott. R.R. è turbato da sensazioni diverse: senso di colpa per non aver informato per tempo

la coppia dei rischi che una eventuale gravidanza avrebbe comportato, inadeguatezza data dal fatto di essere stato scavalcato dall'evento, timore di non essere stato chiaro nel sostenere le sue motivazioni, impossibilità di quantificare il rischio di complicanze. Lo scenario del Medico è spesso "grigio" per deformazione professionale (si è portati a pensare alle peggiori conseguenze per poterle prevenire) e la sua proposta è l'interruzione della gravidanza, una soluzione drastica, che non lascia speranza, anche se giustificata dal quadro clinico. D'altra parte la paziente, come succede in molti casi soprattutto quando è in gioco un obiettivo importante, è portata ad avere una visione ottimista per paura e volontà di negazione; la percezione della gravità della sua situazione clinica, nonostante in passato abbia già sperimentato l'O₂-terapia e sia già stato avviato un discorso preliminare sul trapianto di polmoni, rimane falsata dalla sensazione di stare bene e, di conseguenza, le possibili complicanze sono minimizzate. Inoltre si tratta del primo figlio, desiderato da tempo, M. sa che non ci sarà una seconda possibilità. La gravidanza in atto sostiene un senso di fiducia che la sua convinzione religiosa rinforza e che neanche i possibili rischi per il feto riescono ad attenuare. Il supporto sostanziale che riceve dal marito e dalla famiglia è determinante anche se forse non del tutto privo di condizionamento.

Noi medici spesso riteniamo di essere in sintonia con i nostri pazienti, di essere messi al corrente di tutto ciò che della loro vita, anche privata, potrebbe avere implicazioni sulla salute e ci sorprendiamo quando fanno scelte, a volte anche impegnative, senza rendercene partecipi. Ma la vita dei nostri pazienti sfugge al nostro controllo, in quanto le loro decisioni talvolta sono dettate da motivazioni personali non condivisibili o difficili da comprendere e a noi resta solo di dover parare i colpi, occuparci delle conseguenze di condotte a volte anche avventate. Di fronte al fatto compiuto subentrano il senso di impotenza, la frustrazione del "medico" e la delusione del "confidente" che non è stato informato. Ritengo che a volte ci sia un errore da parte nostra nell'intendere il rapporto di fiducia con i nostri pazienti, che perseguiamo tanto tenacemente, come totale, esclusivo e a senso unico e che dovremmo maggiormente aprirci al confronto con la loro visione delle cose; l'approccio assistenziale nei confronti dei nostri pazienti nel senso di "global care", può complicare le cose perché rischia di renderci arbitri più o meno desiderati di molti aspetti della loro vita.

Una seconda considerazione è riservata all'informazione che noi diamo ai nostri pazienti: non conta solo il "cosa", ma anche il "come" e il "quando". Mi piacerebbe che la parola informare corrispondesse a costruire e che ogni informazione, piccola o grande che sia, potesse depositarsi sull'altra, su un terreno già predisposto ad accoglierla, contribuendo a rafforzare anziché a indebolire l'alleanza tra medico e paziente. Forse così avremo un paziente maturo, consapevole, informato e libero di scegliere.

Riferimenti Bibliografici:

1. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000; 118:85-91
2. Lau EM, Moriarty C., Ogle R, Bye PT. Pregnancy and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11:90-94
3. Whitty JE. Cystic fibrosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:369-376

Graziella Borgo, genetista

Consulente della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica, Verona

(grazborg@yahoo.it)

Circa cinquant'anni fa l'esito di una gravidanza per la donna con fibrosi cistica (FC) non era incoraggiante, e non lo erano nemmeno gli effetti della gravidanza sulle donne (1). Fortunatamente, il miglioramento delle cure ha aumentato in maniera notevolissima la durata e la qualità della vita dei malati FC, uomini e donne (2). La maggior parte delle donne FC ora raggiungono l'età riproduttiva in buono stato di salute e valutano la possibilità di avere un figlio. Si stima che circa due terzi delle donne che vogliono un figlio possano avere una gravidanza spontaneamente e che la quota di donne che hanno problemi di fertilità possa spesso essere trattata efficacemente con tecniche di fecondazione assistita (3, 4). Numerose ricerche epidemiologiche relative alla gravidanza nelle donne FC hanno indicato che l'andamento della malattia della donna e lo stato di salute del feto sono migliorati nel corso del tempo (5, 6). Per cui oggi si può affermare che una gravidanza programmata è ben tollerata, se la donna FC è in condizioni "stabili" di malattia, in particolare ha una condizione respiratoria buona o discreta (FEV1 > del 60% del predetto), un buon stato nutrizionale con Body Mass Index non inferiore a 20 kg/m² e riceve cure e controlli adeguati. Ci sono anche donne con condizioni polmonari scadenti, molto lontane da questi indici, che avviano una gravidanza e molte di loro sorprendentemente la portano a termine senza effetti sfavorevoli (6). Tuttavia le donne con malattia polmonare di entità media-severa (come quella definita da una FEV1 < 50%), colonizzazione da Burkholderia cepacia, stato nutrizionale scadente, presentano più rischi rispetto alle altre e danno alla luce un maggior numero di bambini prematuri (7).

La donna incinta che questo collega si trova davanti non rientra certamente nelle condizioni ideali per avviare una gravidanza: ha una grave compromissione della situazione respiratoria, al punto che in condizioni di ricaduta infettiva ha già avuto bisogno di ossigenoterapia. In quell'occasione il medico, probabilmente, ha parlato con lei della prognosi. Chissà com'era andata quella comunicazione: che effetti aveva prodotto? che riflessioni? Però un effetto pratico, forse dipendente da quella comunicazione, è che a partire da allora c'è stato un anno di stabilità respiratoria. E inoltre la paziente ha dalla sua un buon stato nutrizionale, una situazione glicemica normale. Accanto ai dati oggettivi, il messaggio "indiretto": si presenta con una gravidanza che dura non da 6 o 7, ma da 12 settimane! E questo è già indicativo, la coppia arriva a consultare il medico quando i margini delle decisioni per proseguire o interrompere, su base volontaria, la gravidanza sono già molto stretti (la legge italiana stabilisce che la donna può chiedere l'interruzione della gravidanza entro la 12a settimana, in seguito c'è tutta una procedura particolare molto più invasiva e traumatica, per la quale vanno invocate ragioni di salute fisica o psichica della donna).

Si potrebbe immaginare che proprio quella comunicazione sulla eventualità del trapianto abbia accelerato il processo decisionale della donna: probabilmente teneva in un angolo della sua mente e condivideva solo con il compagno il desiderio

della maternità (il medico arriva a sospettare che quella che ha davanti sia una gravidanza "lungamente ricercata"). La donna forse si è improvvisamente resa conto di aver poco tempo di realizzare questo antico desiderio. Si è messa allora a "curarsi bene" per un anno di prova e ha voluto dimostrare, di fronte ad una minaccia di morte come è quella data dalla comunicazione della prognosi (anche se con l'opportunità del trapianto), che il suo corpo era vivo, vivissimo, e come quello delle donne sane poteva andare incontro al prodigio della gravidanza e al fardello della maternità. Non le importano le informazioni "oggettive": e cioè che nel giro di 10 anni lei potrebbe non esserci più e il bambino rimarrebbe orfano, questo nella scala dei valori è meno importante. Che cos'è importante? Lasciare una traccia di sé attraverso il figlio? L'amore per il compagno? La voglia di sfidare il destino? Il dimostrare a tutti "fino in fondo" di non essere così malate?

D'altro canto non mancano nel suo progetto le note realistiche; sa che dovrà dipendere dall'aiuto delle persone intorno a lei per portare a termine con successo l'impresa: "Mio marito e la mia famiglia mi sono molto vicini". Anche se di nuovo possiamo immaginare che la decisione iniziale sia stata molto "sua", personale (nella mia esperienza quasi sempre è stato così), e solo in seguito ha avuto una accettazione del gruppo familiare che condivide con lei un collante potentissimo, la fede, uno dei vincoli più forti e irrazionali che possano esistere. Supportata da questo ambiente, si è sentita amata, giustificata, forse anche di più, apprezzata per l'accettazione della sfida: la sua vita contro quella del bambino e se mai le leggi divine sceglieranno la sua, lei comunque avrà dato alla luce un figlio che è il dono di Dio.

Di fronte a questi presupposti il medico non se n'è accorto, ma avrebbe avuto partita persa fin dall'inizio nel tentativo di modificare la decisione della coppia. Ha però provato a farlo: era convinto che le informazioni razionali sui rischi per entrambi, la donna e il bambino, fossero così incisive da poter ribaltare la situazione; siccome questo non è successo è passato a un atteggiamento di sbalordito stupore di fronte all'"ostinazione" della futura madre, e poi ad una sorta di autorimprovero per non aver affrontato con la coppia la stessa discussione prima che la gravidanza fosse avviata. Perché forse allora forse la decisione finale sarebbe stata diversa. Non si può dire se sarebbe andata diversamente (mi sembrerebbe improbabile, anche se è vero che un colloquio del genere doveva essere comunque affrontato prima della gravidanza).

Si può però osservare che entrambi gli attori di questo colloquio, il medico e la donna, hanno usato alcune, ma non certo tutte le sei virtù raccomandate per un colloquio di buona qualità su questi temi: rispetto reciproco, onestà, chiarezza, apertura mentale, empatia, disponibilità a cambiare parere (10). Il medico è stato sicuramente empatico, e chiaro (il marito infatti dice "Abbiamo capito: i rischi ci sono e sono alti"). E' stato anche onesto? Fino alla fine pensa che sulla decisione della donna poteva "influire" di più se fosse stato più "incisivo" e se fosse intervenuto prima. Ma così pensando e agendo non c'è onestà di intenti, perché le informazioni rischiano di non essere neutrali, ma strumentali all'obiettivo che è "far cambiare parere alla donna". Credo che dobbiamo (noi medici FC) dircelo francamente, nella maggior parte dei casi di donne che pensano ad una gravidanza e hanno una situazione clinica non brillante, questo, anche se non dichiarato, è il nostro obiettivo.

Un aspetto del problema etico che incontriamo parte da

qui, dal dover misurare con mano i limiti del nostro potere (... “L’ho curata tanto, ho fatto di tutto e se mi ascoltasse potrebbe avere ancora una manciata d’anni di vita, guarda un pò che cosa si è messa in mente, non le basta vivere, vuole anche fare un figlio”). E il problema assume una configurazione più precisa quando dobbiamo accettare che quello che noi medici identifichiamo come “bene” della donna, non è il “bene” secondo la donna stessa. Ma la donna ha il pieno diritto di usare parametri tutti suoi per valutare qual’è il suo bene. Si potrà obiettare che non sappiamo se fa il bene del nascituro, ma di nuovo non è il medico a dover valutare, sarà semmai un domani il figlio stesso. Per cui nessun medico ha il diritto di “suggerire” l’interruzione di gravidanza (anzi è pericolosissimo!) ad una donna FC, anche se la sua malattia è in uno stadio avanzato. Nessun medico dovrà dirle “io te l’avevo detto” quando la situazione generale dovesse peggiorare. Allargando il campo, nessun medico FC farà un buon intervento dicendo ad una paziente ... “Tu puoi fare figli”; “Tu è meglio che non li fai” (magari scorrendo con lei avendo il risultato del suo genotipo alla mano...).

Compito del medico è informare come meglio può e poi gestire e assistere gli effetti dell’informazione. La donna informata prende la sua decisione, in piena autonomia e consapevolezza. In tema di vita, morte, riproduzione e altro ancora che è terreno degli esperti di etica, mi sembra che il rispetto della volontà dell’individuo (quando è persona capace di intendere e volere) debba essere preponderante rispetto alle esigenze della medicina e della razionalità.

Riferimenti Bibliografici:

1. Grand RJ, Talamo RC, Di Sant’Agnese PA et al. Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. *JAMA* 196; 195:993-1000
2. Wexler I D, Johannesson M et al. Pregnancy and chronic progressive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:300-305
3. Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:236-240
4. Odegaard I et al. Prevalence and outcome of pregnancies in Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:693-697
5. Edenborough FP et al. Pregnancy in women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:689-692
6. Goss CH et al. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 4:1460-1468
7. McMullen AH et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* 2006; 129:706-11
8. Whitty JE et al. Cystic Fibrosis in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2010; 53:369-376
9. Edenborough FP et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008; 7: S2-32
10. Edenborough FP, Morton AM et al. Cystic fibrosis - A guide for clinicians in reproductive and obstetric medicine. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2010; 1:36-54

Laura Trepidi, Ginecologo-ostetrico

Fondazione IRCSS Ca’ Granda, Ospedale Maggiore Policlinico – Dipartimento per la salute della donna, del bambino e del neonato - Clinica L. Mangiagalli – Milano
(laura.trepidi@libero.it)

La consulenza alla paziente con fibrosi cistica (FC) (possibilmente pregravidica) e/o alla coppia deve effettuarsi dopo aver raccolto la sua storia anamnestica e, quindi, dopo aver parlato con i colleghi che l’hanno seguita.

Il caso di M. offre certamente notevoli spunti di riflessione riguardo alla difficoltà di eseguire una consulenza a una paziente FC che desidera una gravidanza. La sopravvivenza delle pazienti con FC è incrementata notevolmente negli ultimi decenni, grazie alla diagnosi precoce e ai progressi della terapia; questo ha determinato che un maggior numero di donne raggiunge l’età fertile ed esprime il desiderio di avere una gravidanza. Il ginecologo con le proprie peculiarità e competenze ha il compito di informare la paziente sugli effetti della gravidanza sulla malattia e degli effetti della malattia sulla gravidanza. Questo lavoro deve essere svolto in collaborazione con i colleghi internisti, pneumologi, gastroenterologi e genetisti.

Durante la gravidanza c’è un cambiamento radicale della meccanica respiratoria: l’aumento del volume dell’utero determina l’innalzamento del diaframma e di conseguenza la riduzione del volume funzionale residuo. Questo può determinare un peggioramento della funzionalità respiratoria fino all’insufficienza respiratoria e all’ipertensione polmonare. La patologia polmonare nelle pazienti con FC nella maggior parte dei casi è sostenuta da un’infezione respiratoria cronica da parte di diversi microorganismi. Per questo motivo le pazienti sono sottoposte a frequenti cicli di terapia antibiotica, spesso associando più farmaci. In gravidanza purtroppo lo spettro degli antibiotici che si possono utilizzare senza rischi sul feto si riduce e questo aumenta di molto il rischio di non controllare le riacutizzazioni con peggioramento della funzionalità polmonare. Il fabbisogno nutrizionale richiesto in gravidanza è di circa 300 Kcal in più rispetto allo stato non gravidico. Molte pazienti con FC hanno un’insufficienza pancreatica che determina malassorbimento, disturbi digestivi sino alla malnutrizione e la gravidanza può peggiorare il reflusso gastro-esofageo e aumentare il rischio di episodi di subocclusione intestinale. Il principale rischio sull’esito della gravidanza è il parto prematuro: il progressivo deterioramento della funzione respiratoria potrebbe rendere necessario l’espletamento del parto in anticipo rispetto al termine, con conseguenze sul neonato tanto più severe quanto più precoce è l’epoca gestazionale. La paziente con FC può andare incontro a diabete gestazionale, particolarmente nei casi con insufficienza pancreatica, con necessità di instaurare precocemente una terapia insulinica per evitare macrosomia fetale. Non meno importante è il rischio di trasmissione della patologia al feto: essendo la malattia autosomica recessiva, questo rischio è del 50% se anche il partner è portatore. Fondamentale quindi è eseguire in epoca pre-concezionale il test genetico per FC anche al partner.

Vista la molteplicità e la complessità dei problemi che una paziente con FC deve affrontare in gravidanza, è indispensabile che il ginecologo esegua una consulenza dettagliata in epoca pre-concezionale. Bisogna assolutamente evitare che succeda, come nel caso di M., che la paziente arrivi dal ginecologo già in gravidanza. L’unico errore del Dr. R. R., è stato quello di non aver colto nella preoccupazione di M. il segnale di un desiderio nascosto che ella si è sentita di poter realizzare quando la malattia ha mostrato un periodo di stabilità. Per fare ciò è importante che tra il medico e la paziente si instauri un

legame di fiducia reciproca, grazie al quale il medico dialoga con la paziente e la interroga sul desiderio di maternità, così come fa per la sintomatologia respiratoria o il resto.

La consulenza ostetrica deve essere necessariamente personalizzata, in quanto l'esito favorevole o meno della gravidanza cambia in base allo stato nutrizionale della paziente, al grado di compromissione respiratoria e di ipossiemia, al numero di infezioni respiratorie all'anno, alla presenza o meno di ipertensione polmonare, alla presenza di disturbi gastroesofagei o di diabete mellito. In caso di patologia polmonare significativa con ipossiemia e ipertensione polmonare la gravidanza deve essere sconsigliata in quanto il rischio di dover ricorrere a un aborto terapeutico per salvaguardare la salute materna è molto alto, essendo significativo il rischio di mortalità materna.

Nell'eseguire la consulenza ostetrica è importante essere chiari in modo che la paziente comprenda bene i rischi che la gravidanza comporta per la sua salute, e anche i rischi che un parto prematuro presenta per il neonato. È importante cercare di focalizzare quali sono i motivi che la spingono a ricercare una gravidanza: se è il desiderio di un figlio o il desiderio di una "gravidanza", per dimostrare di essere uguale a tutte le donne della sua età. Bisogna dire tutto, con un linguaggio comprensibile, adatto a chi ci troviamo davanti, senza nascondere i problemi che ci si troverà ad affrontare ed essendo liberi nel consigliare o sconsigliare una gravidanza, ma in modo tale che la paziente capisca che mettiamo al primo posto il suo benessere. Se la paziente ha fiducia in noi seguirà i nostri consigli, ma se anche decidesse di non seguirli, come succede al Dr. R.R., è importante che riceva da noi la garanzia che nonostante tutto noi ci siamo, che la sosterremo in tutte le difficoltà e le problematiche e faremo del nostro meglio per risolverle, anzi moltiplicheremo i nostri sforzi e le nostre energie verso quell'obiettivo.

Non dimentichiamoci mai che noi siamo i medici, ma la paziente è colei che abbiamo di fronte, con il suo vissuto, le sue sofferenze, i suoi desideri, le sue speranze e che mai e poi mai possiamo sostituirci a lei nel prendere la decisione.

Riferimenti Bibliografici:

1. Whitty JE. Cystic fibrosis in Pregnancy. Clin obstet Gynec 2010; 53: 369-376
2. Lau EMT, Moriarty C, Ogle R, Bye PT. Pediatric Respiratory Reviews 2010; 11: 90-94
3. Edenborough FOP, Borgo G, Knoop C, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008;52:532

La mamma di Elisa ed Alessandro

Mi viene chiesto di commentare il caso di M. Che dire... sono al suo fianco e faccio il tifo per lei e per il suo piccolo...

Quindici mesi fa sono diventata mamma di due bellissimi bambini, Elisa ed Alessandro. Io e mio marito abbiamo cercato per diverso tempo una gravidanza che tardava a venire, così abbiamo pensato alla procreazione assistita. Ho esposto le nostre intenzioni ai medici e, considerato il mio quadro clinico, abbiamo deciso che avremmo potuto provare con l'inseminazione di 2 embrioni. L'inseminazione è stata preceduta da un ricovero nel mio reparto FC con

ciclo di antibiotici per endovena, in modo da avere le migliori condizioni di partenza. Con nostra grande gioia, dopo la prima inseminazione abbiamo avuto la notizia che entrambi gli embrioni avevano attecchito, così ha avuto inizio la mia gravidanza: due feti bicoriali e biamniotici.

Certo le preoccupazioni per la gravidanza non erano poche sia per me, per come sarei riuscita a fare la fisioterapia man mano che la pancia cresceva, che per loro, il rischio di un parto prematuro non era certo da escludere, con tutti i problemi connessi, però la gioia di portare dentro ben 2 nuove vite era enorme!! La gravidanza è andata benissimo per 30 settimane circa... i numerosi controlli a cui ci sottoponevamo andavano bene, la pancia cresceva ed io riuscivo a fare la terapia normalmente. Alla 30a settimana però, sia io che Alessandro abbiamo avuto una battuta di arresto che ha reso necessario un ricovero in patologia della gravidanza. Io ho avuto una riacutizzazione con febbre superiore a 38°C che non scendeva nonostante le cure antibiotiche per endovena compatibili con la gravidanza, mentre Alessandro aveva smesso di crescere secondo i parametri limite in quanto non riusciva più a ricevere nutrimento a sufficienza dal suo cordone; Elisa invece continuava a crescere benissimo. Appena ricoverata mi hanno praticato due punture di Celestone, un cortisonico che permetteva lo sviluppo anticipato dei polmoni dei bimbi, che ad un'epoca gestazionale così prematura non erano ancora pronti. Si era formato un bel team: i miei medici e fisioterapiste curavano me, mentre ginecologi ed ostetriche tenevano sotto controllo i bimbi; amici e parenti a casa pregavano per noi. Grazie all'impegno di tutti, siamo riusciti a resistere per 12 giorni, importantissimi per lo sviluppo dei bambini, ma, visto che la febbre non scendeva ed Alessandro non dava segni di miglioramento, si è deciso di farmi partorire con un taglio cesareo in modo da poter intervenire separatamente sulle diverse problematiche: la crescita per il bambino e cure appropriate per me.

Così alla 31+5 settimana sono nati Elisa, 1,600 kg per 42 cm ed Alessandro, 1,260 kg per 36 cm; entrambi però hanno respirato subito da soli ed hanno avuto un indice Apgar di 8-9. Nel post-parto mi è stato diagnosticato un focolaio abbastanza importante al polmone sinistro. Il mese successivo al parto l'abbiamo trascorso tutti in ospedale: io nel reparto di FC, sottoposta a cure antibiotiche intensive e sedute di fisioterapia; i bambini nel reparto di patologia neonatale. Riuscivo a stare coi bambini per circa due ore al giorno, mio marito invece andava ad allattarli e stava con loro il maggior tempo possibile. Nonostante la nascita prematura i bambini non hanno avuto complicanze; si trattava solo di aspettare che crescessero.

Dopo un mese di cure, e di qualche grattacapo per i medici, il focolaio si stava risolvendo ed io mi stavo riprendendo; i bambini stavano recuperando peso ed imparando a mangiare. Così io ed Elisa siamo potute tornare a casa e dopo 10 giorni ci ha raggiunte anche Alessandro. La ripresa è stata lenta, ma continua anche se con degli alti e bassi; la maternità ha moltiplicato la mia determinazione nel curarmi. La vita a casa è sempre piena, ma, oltre a mio marito che è sempre in prima linea, sono circondata da persone che mi danno una mano, soprattutto per potermi prendere tutto il tempo necessario per la fisioterapia. Oggi i bambini stanno bene, hanno recuperato totalmente la loro prematurità ed io mi sono ripresa bene.

Certo, la gravidanza ed il post-parto l'ho vissuto io in prima persona, con mio marito sempre al mio fianco, ma è anche grazie al supporto professionale e morale di medici, fisioterapisti ed infermiere che l'esito di questa avventura è stato positivo. Alessandro ed Elisa sono figli miei e di mio marito, ma posso dire senza dubbio che sono i figliocci di tutti loro. Dopo 5 mesi dal parto siamo passati in ospedale con i bambini ed è stata una grande festa: sono venuti a vederli una ventina di persone tra medici, infermieri, fisioterapisti e specializzandi. Quando vado in visita, la prima domanda è sempre per me, ma la seconda è sempre per loro!

Ricollegandomi alla storia di M. posso dire che, data la cronicità e l'impatto che la fibrosi cistica ha sulla quotidianità e sulla vita in generale del malato, ritengo che il rapporto paziente-medico debba essere un rapporto di squadra, in cui tutti perseguono lo stesso obiettivo: il maggior benessere del paziente, considerandolo non solo un corpo da curare, ma anche una persona che si vuole realizzare sotto ogni punto di vista. Credo sia fondamentale essere consapevoli del proprio stato di salute prima di intraprendere un percorso impegnativo come quello della gravidanza e, come in ogni scelta, che si debba valutare anche il rapporto rischio/beneficio, tenendo conto però che la maternità è la più grande esperienza che una donna possa vivere. Per quanto riguarda la mia esperienza, sono conscia che la maternità si sia portata con sé un pezzetto della mia salute, ma penso che il sorriso dei miei bimbi e l'amore incondizionato che mi danno ogni giorno sia una contropartita più che sufficiente.

Il papà di Elisa ed Alessandro

Proprio l'ultima frase di mia moglie, e cioè che la gravidanza ha avuto ripercussioni sulla sua salute, era forse la cosa principale a cui ho pensato prima, durante e dopo quest'avventura. C'era il pensiero fisso che sicuramente qualcosa sarebbe peggiorato, specie perchè negli ultimi mesi l'ingombro fisico dei 2 bambini impediva a lei di curarsi bene, ma anche la speranza che quel "qualcosa" non sarebbe stato così grosso da pensare che non ne sarebbe valsa la pena. I medici, e Qualcuno che dall'alto vegliava su di noi, hanno fatto sì che, allo stato attuale, possiamo ritenerci davvero miracolati.

I giorni prima del parto sono stati per me molto difficili, soprattutto psicologicamente. Si stava cercando di far rimanere i bambini il più possibile in pancia, in modo da completare quanto più possibile la loro crescita (ed avere meno problemi dopo), nonostante le condizioni di mia moglie peggiorassero a vista d'occhio: ormai i bambini, per crescere, stavano mangiando lei, magrissima (una delle poche persone che ha perso peso invece di prenderlo) e stanchissima, ma caparbia a cercare di resistere per i suoi prossimi figli. Cercava di fare più fisioterapia possibile anche se complicata da problemi logistici a causa dell'ingombro della pancia che ne peggioravano la qualità e perchè sapeva di dover affrontare dei giorni post-parto dove sarebbe stato ancora più complicato, nel breve, curarsi a dovere. Questo per cercare di spiegare quanto fosse difficile per me affrontare queste contraddizioni di emozioni ogni giorno.

Passata la parte psicologica, dopo il parto, e' iniziata quella "fisica", perchè i 3/4 della mia famiglia erano ricoverati in ospedale ed avevano bisogno di me, del mio supporto, che

non era sicuramente di tipo clinico in quanto tutti erano ben curati, ma i 2 bambini avevano bisogno di qualcuno che passasse del tempo con loro, soli in un'incubatrice con tante persone sempre diverse attorno e tanti nuovi e forti rumori che ancora non conoscevano; dall'altra parte mia moglie, convalescente e piena di flebo, che pian piano stava tornando alla normalità ma, in piena crisi post-parto, voleva sapere e vedere (tramite video e foto) tutto dei suoi bambini, soffrendo per non poter occuparsi di loro. I miei colleghi hanno iniziato a chiamarmi "mammo" perchè allattavo ed accudivo i bambini tutto il giorno in ospedale oltre a correre, appena potevo, a stare un po' con la nuova e coraggiosa mamma (fortunatamente i 2 reparti erano abbastanza vicini fra loro). E' stata dura, ma non me ne accorgevo, ero troppo indaffarato, ogni giorno c'era qualcosa di positivo e piano piano la strada ha iniziato ad essere dapprima pianeggiante, dopo la dura salita, e poi addirittura in discesa, con i primi ritorni a casa, anche se scaglionati.

Non c'è stato molto tempo per pensare, ed ancora meno ora per ripensare, a quanto e' successo, ma io sono convinto che abbiamo fatto qualcosa di "straordinario", inteso testualmente come qualcosa di non convenzionale...La scelta di fare tutto questo e' stata oculata, condivisa con i medici, ma la possibilità che qualcosa andasse storto era sempre dietro l'angolo, sapevamo che era così e pregavamo perchè riuscissimo ogni giorno ad affrontare e superare gli ostacoli. Come quando si scala una montagna, più e' alta, ripida e piena di imprevisti, così' sei ancora più felice quando sei in cima e riesci finalmente a riposarti e goderti il paesaggio: così io (anche se non posso riposarmi!!!) posso fare con mia moglie e i miei 2 splendidi bambini.

La mamma di Andrea e Matteo

Avevo 32 anni ed era un bellissimo periodo della mia vita: laureata, sposata da qualche anno, un ruolo di responsabilità nel marketing di un'azienda cosmetica e un sogno, quello di diventare mamma.

La mia vita però è sempre stata accompagnata da tante tosse...bronchiti frequenti, 3 ricoveri senza ottenere una diagnosi quando, in seguito a degli accertamenti con un'immunologa preoccupata del peggioramento, lieve ma costante nel tempo, del mio quadro respiratorio, arriva inaspettatamente la diagnosi: ero affetta da fibrosi cistica, modesto coinvolgimento dell'apparato respiratorio senza insufficienza pancreatica.

Quasi non conoscevo la patologia, anzi mi era noto soltanto il nome, e una volta informata, è stato un duro colpo da digerire.

Poi segue il primo ricovero presso il Centro FC, la terapia antibiotica intensiva, l'apprendimento delle pratiche fisioterapiche e soprattutto l'acquisizione di uno stile di vita che mi ha insegnato a dedicare più attenzioni e tempo a me stessa per continuare a stare bene, a mantenermi in forma, come non lo ero mai stata prima.

Ci tengo a sottolineare questo punto perchè è stata la scintilla che ha cambiato il mio approccio alla vita determinando le scelte successive: curandomi quotidianamente potevo star bene e far sentir bene anche chi era accanto a me.

Quali possibilità allora per mio marito ed io di realizzare quel sogno citato all'inizio, diventare genitori, una mamma ed

un papà in forma, con le energie necessarie per accudire il o i propri figli?

Le possibilità che si delineavano in realtà erano diverse ma noi abbiamo voluto concentrarci a riflettere sul vero significato di essere genitori: la genitorialità infatti ha diverse forme, non è fondata sul legame biologico ma su quello affettivo, non si diventa genitori al momento della nascita ma è un rapporto che si costruisce nel tempo, si fonda sull'accoglienza del bambino, sulla sua cura, sulla soddisfazione dei suoi bisogni, sulla condivisione del tempo, sul riconoscimento della sua identità e il rispetto per le sue attitudini.

Convinti e felici di questa verità, condivisa anche con i medici che mi seguivano, abbiamo intrapreso il faticoso ma entusiasmante percorso dell'adozione.

Fatta la domanda al Tribunale dei Minorenni di, accompagnata da un mio certificato medico dettagliato, siamo diventati mamma e papà prima (2004) di un bambino di origine ucraina che aveva un anno e mezzo e di recente (2009) di un altro bambino di 5 mesi questa volta italiano. L'esperienza è stata in entrambi i casi del tutto coinvolgente ed emozionante ma allo stesso tempo entusiasmante. Nel primo caso l'attesa, il viaggio, l'incontro prima con la cruda realtà del paese in cui è nato Andrea e poi finalmente con lui, un incontro che è stato felice: superate le inevitabili difficoltà di ambientamento, abbiamo iniziato a conoscerci nella nostra intimità, cercando di riconoscerci nella quotidianità e imparando ad amarci ogni giorno di più, un amore che davvero si è fatto più vero ed intenso ogni giorno un pochino di più. Nella seconda esperienza è venuta meno la fatica del viaggio ma il trasporto emotivo era ugualmente molto forte, inoltre c'era con noi anche Andrea questa volta, il che ha significato imparare a gioire in 4 invece che in tre! Con Matteo è ancora tutta una scoperta, divertimento e stupore ogni giorno e un rapporto d'attaccamento che si fortifica con il tempo che passa.

Io per fortuna, tra alti e bassi, continuo a star bene.

È un luogo comune pensare che la fatica e il pericolo per una paziente FC siano determinati dalla gravidanza e dal parto, invece non vanno sottovalutati i mesi che seguono, soprattutto i primi, che mettono davvero a dura prova una donna, fisicamente ed emotivamente. Il tempo per curarsi ad esempio sembra non esistere più, la sera sono così stanca che a volte mi addormento con l'aerosol in mano, la cosa positiva è che l'allegria e la vitalità dei bambini mi tiene particolarmente attiva e dinamica, in attività fisica continua.

Ecco allora che bisogna essere bravi e ritagliarsi del tempo per noi, per la fisioterapia e le cure varie ... così mi ritorna in mente quella "scintilla" che mi diceva di curarmi per star bene io e far star bene chi mi è accanto e devo essere sincera che i bambini diventano davvero una forte motivazione per farlo sempre!

Serena Di Marco, Psicologa

Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica – Arnas Civico, Palermo
(serepsycho@libero.it)

Lo scenario del caso contempla l'incontro tra due diversi soggetti, ruoli e contesti emozionali: il medico che orienta la coppia verso una "scelta informata", come si dice in questi casi; il paziente/la coppia, il cui assetto è cambiato da quando

c'è una "nuova vita in corso". Ci sono desideri, emozioni che appartengono alla paziente, al suo compagno, forse alla coppia, forse alla famiglia allargata, fortemente attivi. Gli occhi della paziente esprimono emotività, ma il marito parla usando il "noi". Per la scelta rischiosa che è stata intrapresa, quale *consapevolezza* della paziente?

In questa circostanza è molto difficile parlare di "consapevolezza", per le dinamiche che determinano la gravidanza in contesto di grave rischio, insufficienza respiratoria progressiva per la paziente e nascita prematura per il bambino. La ricerca di "normalità" e forti dinamiche psicologiche (nella relazione con il partner, con i familiari ed anche con il curante) sono quindi alla base di questa decisione, che non è casuale. Nel ricovero precedente si era persino accennato all'opzione estrema del trapianto, dopo un breve episodio vicino all'insufficienza respiratoria. In termini psicologici c'è una "negazione" al servizio di una normalità che le condizioni di malattia non consentono, ma adesso più che mai cercata.

Il pensiero del medico, dopo aver svolto il suo ruolo è quello di una "frustrazione", ma si attiva un meccanismo che frequentemente osserviamo: appena il paziente si sottrae al "contratto di cura" (attivando negazione, conflittualità, non compliance, ambivalenza), l'operatore tende ad irrigidirsi, a reagire alla sofferenza che il paziente spinge dentro di lui mostrandosi direttivo, severo. Mi spingo un po' all'estremo affermando che la sua reazione è simile a quella di un genitore che sente che il figlio ha deciso di fare "di testa sua" nonostante i numerosi appelli alla responsabilità, i consigli che il paziente non recepisce, fermo nella sua scelta indipendente, per certi aspetti ostinata: non rinunciare a questa scelta ricca di fantasie di potere e vita.

La maternità è una esperienza universale ricchissima di aspetti inerenti al ciclo di vita, alla condivisione, al "debito" nei confronti dei propri genitori, al preservarsi dall'incapacità a procreare, al riconoscersi una capacità onnipotente oltre la morte. Esiste una vita normale, fuori dalla malattia, cui i pazienti sono legati attingendo energie per vivere il presente, curarsi e mantenere un progetto nonostante la forte consapevolezza del rischio. E' ormai superato il pregiudizio negativo sulla gravidanza in fibrosi cistica (FC), nonostante sia quasi paradossale che l'età adulta con la maturità sessuale e riproduttiva coincida con la prossimità "all'età media di sopravvivenza". Tuttavia in FC la maternità si colloca nell'area della *qualità della vita*, in quanto potenzialmente arricchente e che concretizza una "normalità" che per i nostri pazienti è un grande valore. Ci sono pazienti che portano avanti la gravidanza a partire da una buona condizione clinica, altre per le quali invece si innesca il rischio, per l'interferire di aspetti non solo clinici ma anche psicodinamici determinanti. Infatti, a parte gli aspetti fisiologici, nello specifico della FC una delle variabili che innesca la gravidanza in condizioni di rischio è spesso un pensiero onnipotente, con la sfida alla morte e l'idea di "dare vita" ad una nuova vita; ma anche sottrarsi al consenso dell'adulto rivendicando l'autonomo esercizio della sessualità, fino all'estremo "furto" della genitorialità, quando si ignora ostinatamente il contesto sfavorevole. Altre variabili possono essere aspetti di "debito" nei confronti dei propri genitori o la collusione di coppia con il partner, meritevole di essersi preso carico di una compagna la cui esistenza è già "segnata". Inoltre, in casi particolarmente complessi dal

punto psicologico, la motivazione alla gravidanza non sempre implica quella ad eventuali cure intensive necessarie: infatti a volte si attiva forte ambivalenza (coesistenza di desiderio e rifiuto) nei confronti della nuova vita, che “si nutre” delle risorse biologiche della paziente e che impegna la sua condizione clinica.

Infine, ci sono ulteriori variabili inerenti alla relazione di cura, come l'abitudine presso le visite di non parlare con le giovani pazienti di sessualità e gravidanza a partire dalla (tarda?) adolescenza, rivolgendosi sempre al genitore; segnale sottovalutato della tendenza del curante a concentrarsi sugli aspetti della patologia, più che su quelli della “normalità”, quasi a *censurare* l'idea della gravidanza nella FC. La maggiore conoscenza di queste dinamiche, la formazione ad una cultura relativa all'adolescente ed all'adulto (sessualità e procreazione), la consapevolezza che strutturalmente la relazione operatore-paziente presenta aspetti critici, consegnerebbero una maggiore “attrezzatura” professionale all'operatore che svolge il suo ruolo anche nelle condizioni più difficili.

Ricordo *la paziente T.*, adesso deceduta, che ebbe il suo primo figlio a 23 anni (16 anni fa), gravidanza imposta in modo oppositivo e provocatorio contro la famiglia ed i curanti, nella relazione con un uomo problematico, che poi diventò suo marito. T. era assolutamente non compliant, il tema del negare la dipendenza dagli altri dominava le sue scelte, si lasciava aiutare dal punto di vista psicologico sebbene fosse sempre lei a dettarne i termini, si legava affettivamente a operatori che mantenevano con lei un rapporto “paritario”. Ebbe un secondo figlio, 10 anni dopo, a 33 anni, con forte disappunto di tutti i curanti, ma con impegno ed inedita precisione in quei nove mesi frequentò visite, controlli nutrizionali, colloqui psicologici, riabilitazione. Partorì una bambina, che ha il nome di un operatore cui T. era molto legata. E' morta cinque anni dopo, in insufficienza respiratoria ed in lista d'attesa per trapianto, ma penso abbia vissuto l'emozione di una seconda genitorialità a distanza di dieci anni, una vita ricca e piena nonostante l'enorme dolore della malattia. Oggi il suo primo figlio ha molti problemi psicologici, mal supportato dal padre; la piccola S. invece sta bene, vive con i nonni, ha un ottimo ricordo della madre.

Riferimenti Bibliografici:

1. Simcox AM, Hewison J, Duff JA, Morton AM, Conway SP. Decision-making about pregnancy for women with cystic fibrosis. *British Journal of Health Psychology* 2009; 14:323-342
2. Lau EM, Moriarty C, Ogle R, Bye PT. Pregnancy and cystic fibrosis. *Pediatric Respir Rev* 2010; 11:90-94
3. Sawyer SM, Farrant B, Cerritelli B, Wilson J. A survey of sexual and reproductive health in women with cystic fibrosis: new challenges for adolescent and adult services. *Thorax* 2005; 60:326-330
4. Sawyer SM, Tully MA, Dovey ME, Colin AA. Reproductive health in males with cystic fibrosis: knowledge, attitudes, and experiences of patients and parents. *Pediatric Pulmonol* 1998; 25:226-230
5. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with Cystic Fibrosis. *Chest* 2003; 4:1460-1468

6. Ammaniti M. La gravidanza tra fantasia e realtà. *Il Pensiero Scientifico*, 1992
7. Missonier S. La consultazione terapeutica perinatale. Raffaello Cortina, 2005
8. Niolu C, Siracusano A. Discontinuità psicofarmacologica e aderenza. *Il Pensiero Scientifico*, 2005

Patrizia Funghi, Bioeticista

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

Il caso di M., la narrazione del dr. R.R., le relative considerazioni elaborate dai professionisti sanitari interpellati e da alcuni genitori che hanno vissuto l'esperienza della maternità/paternità insieme a quella della malattia FC, ci introducono con grande sensibilità, profondità e realismo in un terreno “sacro” in cui la Vita e la Morte si incontrano. Sacro non perché necessariamente abitato da un Dio che solo la fede personale può riconoscere come esistente e significativo, ma in quanto degno di rispetto, inviolabile, e in qualche misura misteriosamente capace di generare campi magnetici in cui gli opposti si attraggono, realtà in cui l'ambivalenza scardina ogni logica certezza che dove c'è la luce non può esserci il buio, che dove è la morte non può abitare la vita. Di fronte al “sacro” si impongono alla razionale saggezza zampilli di luce, abissi di silenzi assordanti, voragini che pur provocando vertigini profonde sembrano non suscitare “paura di cadere, ma voglia di volare” (L. Giovanotti). Di fronte al “sacro”, seppur con giustificato stupore, può capitare di vedere persone che, come in un quadro di Chagall, volteggiano nell'aria sopra le loro case, le loro vite, la loro famiglia, realtà che possono essere guardate anche dall'alto, acquisendo così una visione più ampia che consente scelte incomprensibili a chi le guarda dal basso.

Il caso di M. ci trasporta in un ambito in cui gli strumenti della razionalità, delle conoscenze scientifiche, non riescono a misurare ciò che è incommensurabile, a pesare quell'imponderabile che ha sempre un enorme peso nelle scelte delle persone. Ecco, questo è l'ambito in cui il medico pur dotato di “ferri del mestiere tecnologici e moderni”, si ritrova nudo a fare i conti con emozioni quali frustrazione, delusione, stupore, disappunto, dubbi. Tutti noi che siamo entrati in questa stanza virtuale della narrazione, provenendo da contesti professionali ed esperienziali diversi, ci siamo serviti di un linguaggio comune squisitamente etico, nel tentativo di dar voce a concetti legati sicuramente a problematiche mediche, ma che non possono essere adeguatamente trattati solo in termini scientifici. Come bioeticista (anche come donna e mamma) gli interventi sul caso di M. mi hanno non solo profondamente colpito per la loro profonda ed efficace analisi, ma anche gratificato, in quanto hanno fatto emergere il cuore pulsante dell'etica: la SCELTA. Là dove si può scegliere si apre, si spalanca un bisogno assordante di etica!

In questo contesto, in cui libertà e responsabilità si intrecciano, i vari soggetti coinvolti nella storia ricercano almeno flebili fili luminosi per uscire dal labirinto e tentano di comunicare, ma dove l'uno vede luce l'altro vede ombra; così, in un clima di disorientamento, incomprensione contenuta ma sofferta, i protagonisti cercano di uscire dal labirinto sorreggendosi vicendevolmente, intuendo, seppur vagamente, che non esiste certezza su chi sia la guida ed

il guidato, il saggio e il folle, il sicuro e l'incerto. Alla fine sembra realizzarsi una particolarissima unità che non annulla le individualità, un'armonia che contempla anche la non condivisione, e il dolore morale, pur non totalmente sedato, sembra essere sufficientemente placato dal potere anestetico della condivisione di un principio morale, quello dell'autonomia. La libertà sembra saper assumere il rischio non grazie all'irrazionalità, ma alla consapevolezza che il significato delle parole dignità, morte, vita non si trova in un vocabolario comune, ma in uno personale che è possibile consultare solo passando da una strada talmente stretta che necessita almeno di un "attimo" di solitudine, cui può seguire la condivisione con altre persone che scelgono di "esserci", starci", anche senza del tutto capire e condividere. Ed è in quell'attimo di solitudine che tutto si gioca, è quello il terreno "sacro" in cui il professionista sanitario capisce di doversi togliere i sandali per non profanare il terreno della scelta del suo paziente; quel "togliersi i sandali" non è uno svilimento della dignità professionale, ma è ciò che nobilita e legittima il suo indossare il camice di fronte ad una persona che non si rivolge a lui in quanto amico, confidente, consigliere, ma in quanto medico.

La storia di M. si presta ad una complessa analisi bioetica che potrebbe riguardare tutti i soggetti coinvolti (curanti, donna, marito, famiglia, nascituro); in questo contesto scegliamo di tralasciare l'analisi etica del comportamento di M. sia per la sua complessità, sia per il target della rivista Orizzonti FC.

Concentreremo invece l'attenzione su quegli aspetti dei contributi raccolti in grado di far luce sul quesito: qual è il comportamento eticamente adeguato dei medici in casi simili a quello di M.?

Sicuramente da essi emerge l'importanza della consulenza genetica e di adeguati processi informativi da intraprendere quanto più precocemente possibile, come giustamente suggerisce la psicologa, sul tema delle scelte riproduttive: garantire un'ottima qualità di questo importantissimo momento terapeutico è un dovere etico e deontologico non trascurabile.

Un ulteriore input ci è offerto dal medico FC, Dr.ssa Pizzamiglio, circa la necessità di ripensare al significato del rapporto di fiducia tra medico e assistito: "Noi medici spesso riteniamo di essere in sintonia con i nostri pazienti... e ci sorprendiamo quando fanno scelte, a volte anche impegnative, senza rendercene partecipi. Ma la vita dei nostri pazienti sfugge al nostro controllo, in quanto le loro decisioni talvolta sono dettate da motivazioni personali non condivisibili o difficili da comprendere... Di fronte al fatto compiuto subentrano il senso di impotenza, la frustrazione del "medico" e la delusione del "confidente" che non è stato informato".

A questa descrizione dei fatti/emozioni si aggiunge un interessante pensiero: "Ritengo che a volte ci sia un errore da parte nostra nell'intendere il rapporto di fiducia con i nostri pazienti, che perseguiamo tanto tenacemente, come totale, esclusivo e a senso unico e che dovremmo maggiormente aprirci al confronto con la loro visione delle cose; l'approccio assistenziale nei confronti dei nostri pazienti nel senso di "global care", può complicare le cose perché rischia di renderci arbitri più o meno desiderati di molti aspetti della loro vita".

Condivido questa lettura: il medico rischia di diventare un "arbitro" frustrato, deluso, irritato di una partita ingovernabile perché condotta da giocatori indisciplinati e

che, se desiderosi di cambiare le regole del gioco, saltano la fase della contrattazione. In verità, raramente i medici passano il messaggio che le regole possono essere contrattate; le regole sono già scritte dall'EBM, e spesso anche dalla "scienza e coscienza" dei medici stessi che trascurano di dare il giusto peso al fatto che anche i pazienti hanno "conoscenze" (acquisite in modo autonomo oppure fornite dagli stessi curanti) in relazione con la propria "coscienza". Questa trascuratezza è culturale e ha radici lontane e profonde; occorre ripensare al proprio ruolo professionale in modo critico per armonizzarsi con quella parte di realtà che sembra sfuggire alle nostre pur nobili intenzioni, provocando stupore, fastidio, disappunto, dolore; chiediamoci non se queste sensazioni siano giuste (una sensazione semplicemente è!), ma se ciò che le provoca sia o no una realtà da modificare.

Su questa scia si muove anche la genetista Dr.ssa Borgo, che invita i medici ad una riflessione sull'onestà dell'informazione: pensare di poter essere "incisivi" ed "influenti" sui pazienti mal si armonizza con l'onestà dell'informazione, i cui contenuti non devono essere "strumentali all'obiettivo di far cambiare parere alla donna", obiettivo che secondo la Dr.ssa Borgo è invece, seppur non dichiarato, quello dei medici FC. E il problema etico, ella sostiene, e io lo condivido pienamente, "parte da qui, dal dover misurare con mano i limiti del nostro potere. E il problema assume una configurazione più precisa quando dobbiamo accettare che quello che noi medici identifichiamo come "bene" della donna, non è il "bene" secondo la donna stessa. Ma la donna ha il pieno diritto di usare parametri tutti suoi per valutare qual è il suo bene". La Dr.ssa Borgo giunge anche ad una conclusione molto forte, il cui contenuto è, peraltro, il cuore pulsante della consulenza genetica: "nessun medico ha il diritto di "suggerire" l'interruzione di gravidanza (anzi è pericolosissimo!) ad una donna FC, anche se la sua malattia è in uno stadio avanzato. Nessun medico dovrà dirle "io te l'avevo detto" quando la situazione generale dovesse peggiorare. Allargando il campo, nessun medico FC farà un buon intervento dicendo ad una paziente "Tu puoi fare figli"; "Tu è meglio che non li fai" (magari discorrendo con lei avendo il risultato del suo genotipo alla mano...). Compito del medico è informare come meglio può e poi gestire e assistere gli effetti dell'informazione. La donna informata prende la sua decisione, in piena autonomia e consapevolezza. In tema di vita, morte, riproduzione e altro ancora che è terreno degli esperti di etica, mi sembra che il rispetto della volontà dell'individuo (quando è persona capace di intendere e volere) debba essere preponderante rispetto alle esigenze della medicina e della razionalità".

Vorrei sottolineare che a questa conclusione non giunge solo l'etica, ma anche la psicologia, come emerge dalle Linee Guida sulla consulenza genetica: "La consulenza genetica è altresì il momento di processi decisionali complessi" (conoscenza o meno della propria malattia, scelte riproduttive)...Scelte che, per le loro risonanze profonde, non possono essere delegate ad alcuna figura professionale e richiedono la piena autonomia decisionale, come condizione essenziale perché l'esito di tali scelte - quale che sia - venga integrato in modo non distruttivo nel mondo psicologico ed etico dell'individuo o della coppia".

La ginecologa Dr.ssa Trepidi sembra essere di idee un po' diverse, ma in realtà arriva poi alle medesime conclusioni: il medico deve essere libero di "consigliare o sconsigliare una gravidanza, ma in modo tale che la paziente capisca che mettiamo

al primo posto il suo benessere. Se la paziente ha fiducia in noi seguirà i nostri consigli, ma se anche decidesse di non seguirli, come succede al Dr. R. R., è importante che riceva da noi la garanzia che nonostante tutto noi ci siamo, che la sosterremo in tutte le difficoltà e le problematiche e faremo del nostro meglio per risolverle, anzi moltiplicheremo i nostri sforzi e le nostre energie verso quell'obiettivo. Non dimentichiamoci mai che noi siamo i medici, ma la paziente è colei che abbiamo di fronte, con il suo vissuto, le sue sofferenze, i suoi desideri, le sue speranze e che mai e poi mai possiamo sostituirci a lei nel prendere la decisione".

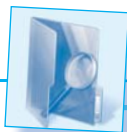
A queste considerazioni vorrei però aggiungere che non deve essere trascurato il peso delle parole e dei consigli, peso che può riaffiorare in modo negativo anche a distanza, inquinando la serenità della scelta, serenità compatibile anche con il dolore, a patto che la scelta sia integrata nel mondo valoriale e psichico dell'agente.

Anche la narrazione della mamma di Alessandro ed Elisa ci rafforza nella convinzione che certi bilanciamenti non possono che essere personali: *"Per quanto riguarda la mia esperienza, sono conscia che la maternità si sia portata con sé un pezzetto della mia salute, ma penso che il sorriso dei miei bimbi e l'amore incondizionato che mi danno ogni giorno sia una contropartita più che sufficiente".* Il babbo aggiunge: *"Non c'è stato molto tempo per pensare, ed ancora meno ora per ripensare, a quanto è successo, ma io sono convinto che abbiamo fatto qualcosa di "straordinario"... La scelta di fare tutto questo è stata oculata, condivisa con i medici, ma la possibilità che qualcosa andasse storto era sempre dietro l'angolo, sapevamo che era così e pregavamo perché riuscissimo ogni giorno ad affrontare e superare gli ostacoli".*

E' questo quel terreno "sacro" di cui parlavo all'inizio, terreno in cui si generano le scelte della non procreazione, della maternità biologica, dell'adozione (splendida l'esperienza narrata dalla mamma di Andrea e Matteo, che aprirebbe il campo a numerose riflessioni; una per tutte: l'importanza di offrire alle coppie FC adeguati supporti informativi e di sostegno psicologico che possano mettere in grado di ben valutare le alternative possibili insieme ai propri desideri).

Al termine ancora una sottolineatura: i contenuti dell'interessante analisi della psicologa si armonizzano profondamente con la riflessione etica e con le considerazioni che i medici hanno fatto su se stessi come categoria professionale.

L'analisi interdisciplinare del caso di M. mostra ancora una volta che l'interdisciplinarietà della bioetica è una risposta complessa a situazioni complesse, un metodo di lavoro, una mentalità che può aiutare i professionisti della salute a rapportarsi con i loro pazienti partendo da giuste premesse, evitando così anche di far scaturire emozioni difficili e spiacevoli da atteggiamenti sbagliati. Non è la libertà, l'autonomia dei pazienti che deve trionfare come solipsismo nella medicina moderna, ma l'autonomia relazionale in cui c'è spazio anche per la professionalità dei medici...ma il giusto spazio! E il giusto spazio il nostro dr. R. R., dopo essersi lasciato provocare dalle sue stesse emozioni, lo ha trovato: *"Noi però non ci tiriamo indietro e continueremo a fare quanto ci compete, per realizzare la tua decisione. Anzi moltiplicheremo le nostre attenzioni ed energie per seguire la tua gravidanza. - Dissi questo con convinzione -".*



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

PARTE 2

Come messo in evidenza nel precedente numero della rivista due sono i trial che hanno documentato l'efficacia e la sicurezza dell'Aztreonam lisina per aerosol nella terapia di mantenimento dell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) (1,2). In questo numero di Orizzonti analizzeremo il secondo (2).

Lo studio è stato condotto in 53 centri FC di Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, fra il 2005 e il 2007. È un trial clinico randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 164 pazienti FC di età ≥ 6 anni, con malattia polmonare moderata-severa (FEV_1 compreso tra 25% e 75%), non ossigeno-dipendenti, con colonizzazione cronica da PA ma non da *Burkholderia cepacia*, che nei 28 giorni precedenti non avevano utilizzato azitromicina, antibiotici anti-pseudomonas, salina ipertonica per aerosol, cortisonici. L'età media dei pazienti inclusi era 29.6 anni (il 77% erano adulti), il FEV_1 medio 54.6%. I pazienti trattati hanno eseguito l'inalazione di 75 mg di Aztreonam 3 volte al giorno per 28 giorni. La percentuale di drop out (pazienti che non hanno completato il trattamento) è stata del 16%. Di coloro che hanno completato il trattamento il 10% non ha completato il follow-up previsto di 14 giorni dalla fine della terapia.

L'endpoint primario per la valutazione dell'efficacia è stata la variazione dei sintomi clinici misurata col Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Respiratory Symptom Scale (CFQ-R-respiratory), che è un questionario validato sulla salute e qualità di vita dei pazienti FC. Come endpoint secondari sono stati considerati: variazioni della funzionalità polmonare (FEV_1), ospedalizzazioni, carica batterica di PA nell'espettorato.

Considerando gli indicatori di validità interna degli RCT (Orizzonti FC n°2 del 2009, pag.56-59) si deduce che punti di forza dello studio sono la randomizzazione, il bilanciamento delle varie caratteristiche di base fra trattati e controlli, la doppia cecità. Solito punto di debolezza, a mio avviso, sono gli endpoint, che sono solo surrogati. L'analisi è stata condotta su tutti i pazienti randomizzati (intention to treat). Gli autori forniscono informazioni dettagliate sul sample size; la potenza dello studio è adeguata sia per quanto riguarda l'outcome primario (CFQ-R-respiratory), sia per quanto riguarda la rilevazione delle differenze nella variazione della funzionalità polmonare (FEV_1) fra trattati e controlli.

Questi i risultati:

I CFQ-R-respiratory scores nei 28 giorni di trattamento miglioravano nei trattati, peggioravano nel gruppo placebo, con una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p < 0.001$). Dopo 2 settimane dalla fine del trattamento gli scores continuavano a ridursi nel gruppo placebo e si riducevano nei trattati (pur rimanendo a valori superiori rispetto ai basali), con differenze fra i due gruppi che rimanevano significative alla fine del periodo di follow up ($p = 0.015$). Tali effetti erano sovrapponibili in pazienti con diversa severità di malattia, ed erano più evidenti in quelli di età inferiore ai 18 anni;

Un incremento medio del FEV_1 si verificava nei trattati con Aztreonam, mentre i controlli mostravano una deflessione spirometrica. Dopo 28 giorni di terapia la differenza fra i 2 gruppi era statisticamente significativa (10.3% [95% CI 6.3-14.3]; $p < 0.001$). Dopo 2 settimane dalla fine del trattamento i valori di FEV_1 continuavano a ridursi nel gruppo placebo e si riducevano nei trattati (pur rimanendo a valori superiori rispetto ai basali), con differenze fra i due gruppi che rimanevano significative alla fine del periodo di follow up (5.7% [95% CI 2.1-4.9]; $p = 0.002$). Anche in questo caso gli effetti erano sovrapponibili in pazienti con diversa severità di malattia, ma non erano età dipendenti;

L'Aztreonam determinava, nei trattati, rispetto ai controlli, una riduzione significativa della carica batterica nell'espettorato dopo 28 giorni di terapia ($p < 0.001$). Dopo 2 settimane dalla fine del trattamento le differenze fra i 2 gruppi si annullavano;

I pazienti trattati, rispetto ai controlli, mostravano nei 28 giorni di terapia una tendenza ad avere un minor numero di ospedalizzazioni ($p = 0.04$) e di giorni di ospedalizzazione ($p = 0.06$).

L'utilizzo del farmaco è risultato sicuro e non ha comportato un maggior rischio di isolamento di altri germi patogeni.

Gli autori concludono mettendo in evidenza l'efficacia di Aztreonam-lisina per aerosol nel migliorare i sintomi respiratori e la funzionalità respiratoria, e nel diminuire la carica batterica di PA nell'escreato. Per tale motivo suggeriscono la possibilità 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. Siccome il miglioramento dei sintomi respiratori e del FEV₁ si verifica in un periodo breve di trattamento (28 giorni), un trial terapeutico di tale durata potrebbe essere un metodo appropriato per determinare sul singolo paziente l'eventuale efficacia dell'Aztreonam inalatorio. Ovviamente gli autori sottolineano la necessità di condurre trial per valutare l'efficacia del farmaco a più lungo termine.

Anche questo trial sull'Aztreonam, al pari del precedente, è stato finanziato da case farmaceutiche, il che fa nascere il problema del conflitto di interessi. Come nel precedente trial, inoltre, l'interpretazione dei risultati è concentrata sulla significatività statistica piuttosto che sulla significatività clinica. Non viene valutato l'NNT (quanti pazienti devo trattare per 28 giorni per migliorare significativamente i sintomi

respiratori o per ottenere un incremento significativo del FEV₁?), che non è neanche calcolabile in base ai dati presentati dagli autori nello studio.

Pertanto si può concludere anche in questo caso dicendo che l'Aztreonam inalatorio può determinare nei pazienti FC colonizzati cronicamente da PA un miglioramento significativo dei sintomi respiratori e del FEV₁ e una significativa riduzione della carica batterica di PA nell'espettorato durante i 28 giorni di terapia, ma non si può prevedere nella pratica clinica quanti pazienti si dovranno trattare per ottenere tali benefici.

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.

Commissione Ricerca e Sviluppo: dove andiamo?

La Commissione permanente Ricerca e Sviluppo della SIFC è costituita dal sottoscritto, in qualità di Responsabile, Roberto Buzzetti (Rimini), Louis Galiotta (Genova), Antonio Manca (Bari), Paola Melotti (Verona) e Manuela Seia (Milano). Il programma che la Commissione si è dato comprende tra gli obiettivi principali: 1) aggregare le risorse umane, le potenzialità tecnologiche e le specifiche competenze dei Centri – sia di Riferimento sia di Supporto - che sono attualmente impegnati nella ricerca clinica al fine di favorire la progettazione e lo sviluppo di studi multicentrici su aree di priorità; 2) favorire lo scambio di informazioni e metodiche tra coloro che si occupano di ricerca di base al fine di favorire una traslazione in senso clinico.

La SIFC, mediante uno stretto coordinamento tra Consiglio Direttivo e Commissione, ha voluto colmare un *gap* di ideazione e proposizione di progetti di ricerca clinica sulla FC. Avendo tra i suoi scopi principali la formazione del personale sanitario, sia a fini assistenziali sia di ricerca, la SIFC si è dotata di un percorso propedeutico all'ideazione ed allo sviluppo di proposte di ricerca con una metodologia mirata al miglioramento della qualità dei progetti, con l'identificazione di possibili fonti di finanziamento. In particolare, la Commissione si è fatta carico di valutare criticamente i progetti proposti e di inviarli a referee indipendenti di comprovata expertise nell'area relativa al progetto. Tali progetti potranno anche essere utilizzati dai Centri per l'applicazione ai bandi dei fondi di ricerca della Legge 548/93, al fine di dotare i Centri più piccoli di una progettualità che li possa far crescere insieme ai Centri più grandi. È bene osservare che, al di là delle risorse finanziarie presenti all'interno della Società che serviranno a finanziare progetti post-marketing, osservazionali e strategici per la SIFC, i budget relativi ai progetti verranno principalmente richiesti a industrie farmaceutiche che, in assenza di conflitti di interesse, daranno il loro contributo a tali progetti. Al fine di favorire l'ingresso nei progetti di altri Centri che vogliano mettere in comune le loro tematiche di ricerca, nonché di attrarre nuove expertise e nuove fonti di finanziamento, è in corso di svolgimento un censimento delle linee di ricerca perseguite nei Centri italiani, mediante l'invio di un'apposita scheda. Le informazioni presenti nella scheda serviranno anche per la compilazione di un "Libro bianco" dedicato alla ricerca clinica, pre-clinica e di base.

Al fine di dotare le figure professionali dei Centri di sempre maggiori competenze e quindi di facilitare l'ideazione e la fattibilità dei progetti di ricerca clinica, è stato pubblicato un bando sul sito della SIFC per l'assegnazione di *training grants* per l'apprendimento di tecniche complesse ad uso diagnostico e di ricerca non facilmente reperibili in Italia. I grant potranno essere svolti in Europa o in Nord-America per un periodo da 1 a 3 mesi e dovranno riguardare soprattutto i potenziali nasali, nonché nuove tecniche elettrofisiologiche, cellulari e molecolari per il rilevamento del difetto di base nella FC. Sempre su questa linea, è stato pubblicato un altro bando relativo all'assegnazione di borse di studio finalizzate al sostegno di giovani ricercatori i quali sono stati selezionati per una comunicazione orale presso convegni internazionali dedicati allo studio della FC.

Nel campo della ricerca di base e pre-clinica, la Commissione ha supportato l'attività di promozione e formazione nel campo della ricerca su CFTR, trasporto ionico, biologia delle cellule epiteliali, modelli animali, e cellule staminali. Uno degli strumenti con cui la Commissione ha finalizzato tale attività è quello della partecipazione a corsi pratici intensivi per giovani ricercatori. In particolare, la SIFC ha selezionato un ricercatore per la partecipazione al corso di formazione "Epithelial Cells From Lung: Production, Cultivation and Characterisation", Lisbona (Portogallo) nel Luglio 2008 nell'ambito del progetto coordinato a livello europeo "EuroCareCF".

Un altro dei metodi con cui la Commissione ha svolto questo tema è stato quello dell'organizzazione di workshop finalizzati alla comprensione dei bisogni dei ricercatori italiani ed alla eventuale implementazione di *service* per la comunità scientifica italiana:

- Workshop sui modelli murini FC (Maggio 2008 a Verona), organizzato insieme alla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica.
- Workshop su "colture primarie epiteliali respiratorie" (Aprile 2009 durante il V Meeting di Primavera della SIFC a Gubbio).
- Workshop su "cellule staminali" (Aprile 2010 durante il VI Meeting di Primavera della SIFC a Roma).

La diffusione della metodologia scientifica e la creazione di reti di laboratori che lavorino in collaborazione per un obiettivo comune passa attraverso la condivisione di protocolli di ricerca. Pertanto, si è creato un *repository* virtuale (cioè sul sito web della SIFC) che conterrà i protocolli di ricerca per determinate e specifiche metodologie, i quali avranno la caratteristica di essere riproducibili in altri laboratori e che non avranno necessità di strumentazioni sofisticate. Ogni protocollo dovrà contenere delle informazioni generali sulla importanza della metodica per la Fibrosi Cistica, la sua attuazione sperimentale a grandi linee, e le informazioni utili relative ai reagenti ed al reperimento di materiale, nonché i contatti del ricercatore. Lo scambio di protocolli tra ricercatori di aree diverse permetterà una migliore conoscenza delle linee di ricerca sviluppate nei centri accademici ed a favorire la creazione di una rete di ricercatori che potranno svolgere sinergicamente progetti di ricerca. Saranno quindi le osservazioni degli utenti che permetteranno di implementare e migliorare tale *repository*.

Infine, la creazione di una rete di laboratori deve passare attraverso la conoscenza delle linee di ricerca attuate nei centri di ricerca, universitari e non. Per questo, è stato avviato un censimento dei laboratori e delle loro progettualità in ambito di ricerca genetica, microbiologica, e propriamente di base. La raccolta di tutte queste informazioni verrà implementato nel "Libro bianco" della ricerca sopra nominato. Il "Libro bianco" sarà uno strumento utile per tutta la comunità FC italiana, laica clinica e scientifica, che potranno così svolgere insieme un percorso di ricerca finalizzato all'identificazione di protocolli diagnostici e terapeutici sempre più mirati alle reali esigenze del paziente.

Massimo Conese

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



a cura di: M. Conese

La malattia del secolo

La malattia nella pittura del 900.

Conversazione con Gabriella Belli, direttrice del MART - Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto



Era un'idea inseguita da tempo, ma quando al telefono Gabriella Belli, direttrice del MART, mi ha dato l'appuntamento per un incontro, mi ero sentito per un attimo come ai tempi del liceo. Avrei dovuto studiare, ripassare la storia dell'arte. Di cosa parleremo? La malattia nella pittura del 900. Le posso dedicare un'ora, mi aveva detto, con voce che mi era parsa divertita. Ora stavo attraversando la piazza del Mart, sotto la cupola, guidato verso gli uffici dalla gentilezza della segretaria che mi aveva recuperato nell'atrio del museo. Alcuni ragazzi erano seduti attorno alla fontana, un altro gruppetto stava sulla gradinata fra la biblioteca e la caffetteria e le linee essenziali degli edifici in risalto, in una mattina di sole, mi facevano sentire improvvisamente in sintonia con l'ambiente, come dentro un quadro di De Chirico. Ambiente luminoso anche al piano degli uffici. La Direttrice mi accoglie con un sorriso, un pacchetto di riproduzioni preparate con cura sul tavolo e la cortese determinazione di chi deve guidare la conversazione.

La ringrazio della disponibilità e del tempo che mi dedica. Il tema è per me di grande interesse, dico. **La malattia nella pittura**, un tema molto rappresentato fin dall'antichità in molti modi e forme, ma se penso all'epoca moderna, agli artisti che esprimono la malattia e la rappresentano, come sofferenza esistenziale e personale, ricordo Van Gogh e poi Eduard Munch, che forse rappresenta in maniera più evidente il periodo dell'espressionismo. L'uomo al centro del suo interesse e delle sue percezioni e l'artista al limite dello smarrimento e della malattia, al centro della sofferenza umana...

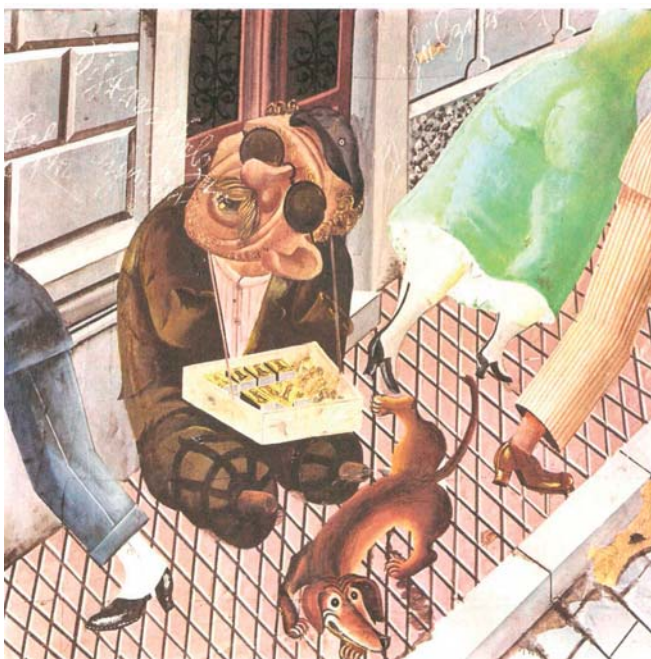
Diciamo del 900, inizia la dottoressa Belli, ma se noi andiamo un po' più indietro certo troviamo il caso eclatante di Van Gogh. Però attenzione - qui siamo davanti a un artista che soffre di patologie e quindi non è un artista obiettivo, osservatore del mondo. Nel '900 invece, se si escludono le avanguardie di Cubismo e Futurismo, tutti gli altri movimenti del primo '900 sono sempre stati molto attenti alla questione della malattia, che hanno poi interpretato in maniera diversa. Diciamo che c'è un filo conduttore comune, e che questi artisti proiettano il tema della malattia attraverso delle deformazioni dell'immagine, della figura, quindi delle accentuazioni fortemente caratterizzate di parti del corpo, o del viso o dello sguardo. Utilizzano il tema della malattia, come ad esempio i pittori tedeschi della *Neue Sachlichkeit* (nuova obiettività), Otto Dix e Grosz, per citare i casi più eclatanti e direi anche più interessanti. La malattia, che esprimono in questi

corpi sgraziati, in queste deformazioni, è la malattia sociale, psicologica e culturale. Una malattia che è della società e uno dei grandi temi su cui si focalizza l'arte tra le due guerre e che verrà poi soppresso, abolito come arte degenerata dal nazismo. Però questo resta uno dei grandi temi: la malattia come cartina tornasole, deformazione del corpo, perversione, espressione di tutti i mali, che sono mali psicologici, mali dell'uomo, mali dell'esistenziale, ma soprattutto mali della società, soprattutto di quella tedesca, che dopo la prima Guerra Mondiale, è in pieno conflitto, con grandissime problematiche di sopravvivenza. Tanto che questo spiega l'arrivo al potere di Hitler, che cancella ogni tipo di problematica vera e la gente poi non pensa più perché lo segue ciecamente. La questione della malattia è quindi la questione della malattia del corpo sociale, che ha la sua manifestazione sia nella *Neue Sachlichkeit*, che nell'espressionismo. In tutto l'espressionismo

tedesco, sempre con questi eccessi, con questi paradossi dell'immagine e della figura, con queste forme ossessive, completamente antirealistiche, c'è questo tema della malattia del corpo sociale.



Dana Schutz
How we would cure the plague, 2007 - cm 304,8x 365,8
Rovereto, Mart, collezione Bronzini



Otto Dix
Venditore di Fiammiferi, 1920
olio su tela, cm 141x166 - Stoccarda, Staatsgalerie

Certo esistono anche dei curiosi ritratti, soprattutto nella *Neue Sachlichkeit* di soggetti che sono anche medici. C'è per esempio un bellissimo medico con lo stetoscopio che mi pare sia di Otto Dix. Però diciamo che il lavoro di questi artisti si occupa del tema della malattia sociale come depravazione o mutilazione. Nel secondo dopoguerra ci saranno poi alcuni movimenti, alcuni gruppi di artisti, che invece parlano, raccontano e lavorano sulla malattia, come gli artisti dell'*Azionismo viennese*, fra i quali Rainer e Brus sono i più importanti. Rappresentano la malattia come senso di colpa per gli avvenimenti della guerra, e tentano questa espiazione del corpo, lavorando sul proprio corpo, ferendosi, intossicandosi, legandosi, autodistruggendosi come forma di espiazione della grande malattia sociale che la politica non era riuscita a risolvere. Questi artisti raffigurano la malattia sociale con dei parossismi dal punto di vista figurativo. Non a caso però queste cose accadono negli anni '60 e nei primi anni '70, contestualmente alla presa di coscienza collettiva della tragedia della Seconda Guerra Mondiale. Solo più tardi ritornerà il grande tema che era stato del primo '900. Quello che lei richiama, di Munch e di Van Gogh. La malattia torna ad avere una valenza meno politica, meno sociale, meno legata al corpo della società. Pittori come Francis Bacon sono dei magistrali interpreti di questo male interiore, di questa depravazione. Il male interiore come male psichico, che in qualche modo può essere collegato a Munch, non a Van Gogh che io considero un outsider in questa vicenda, per le sue patologie. Forse anche Munch e Francis Bacon avevano delle patologie, però in qualche modo avevano una vita un po' più normale. Ritorna così l'immagine della malattia individuale ed anche qui, come sempre in tutta la pittura, il racconto della malattia, si esprime attraverso molteplici variabili, però sempre attraverso la deformazione, quindi sempre attraverso un'arte non realista, ma anti realista, che lavora sul parossismo dell'immagine per dare un segnale della diversità, della differenza della malattia. Certo verso la fine del secolo scorso questo tema è stato ripreso in modo molto meno impegnato dal punto di vista della critica sociale, rispetto al periodo tra le due guerre. Torna però con grande forza la questione dell'individuo, della malattia psichica, della malattia esistenziale. Per questo vorrei ora parlare dei quadri di Dana Schutz, che il Mart ha acquisito da poco. In particolare questo "How we would cure the plague", un quadro molto curioso dipinto recentissimamente da questa straordinaria artista. Una giovane artista americana che ha una grande cultura classica alle spalle ed una grande cultura europea, pur lavorando e vivendo in America. Anche lei ha lavorato molto sul tema e sul soggetto del corpo, come espressione dell'interiorità psichica, e ha realizzato questo quadro, che è uno dei suoi quadri più belli. Di fatto è una sorta di stanza d'ospedale, dove ci sono tutti i malati, dove l'uomo in primo piano viene trasfuso con il sangue di un cetaceo, dove c'è questo tema un po' surreale della tragedia individuale dell'umanità.



Dana Schutz
How we would cure the plague, 2007 - cm 304,8x 365,8
Rovereto, Mart, collezione Bronzini

E' un lavoro molto epico, ed è curioso che un'artista contemporanea in un quadro del 2007 arrivi ad elaborare questo tipo di immagini che fanno un recupero di tutta la cultura espressionista. Dentro c'è anche Bacon ed è nel filone di questa cultura che si interroga, fortemente psichica, che elabora anche delle immagini straordinariamente epiche.

Esiste certo anche un' iconografia più spicciola, immediatamente riconoscibile, molto narrativa rispetto al tema, ma in tutto il '900 e anche in questi casi non è mai un'opera fine a sé stessa, non è mai un quadro realista, è un'opera che indaga, attraverso la realtà, però va sempre a pescare a livello dell'inconscio, dell'esistenziale, dell'interiore. Qui la relazione con la fine del secolo scorso è interessante. Come all'inizio dell'800 il neoclassicismo è stato poi seguito dalla grande rivoluzione del romanticismo e come nel '900 l'impressionismo, con tutta quella pittura pacifica, è stato poi seguito dalle grandi avanguardie che hanno scombinano un po' tutto. A me sembra che il cambio del secolo sia in qualche modo sempre foriero delle vere grandi rivoluzioni, anche se noi per il XXI secolo non ne siamo ancora consapevoli e forse solo tra qualche decennio potremmo capire meglio cosa sta succedendo. In ogni caso queste grandi rivoluzioni sembrano annunciate da situazioni come questa, da artisti come Munch e Bacon. C'è come una specie di richiamo al periodo precedente, non sembra tutto così nuovo, è una sinusoide che sale e scende, ma che poi alla fine si porta dentro, pur con scritture diverse, con linguaggi e codici diversi il cambiamento, il nuovo. Probabilmente, siccome il centro è sempre l'uomo, non siamo così veloci, così pronti a cogliere il cambiamento rispetto al nostro tempo.

La ringrazio della conversazione e delle immagini. Ci terrei però a chiederLe ancora perché nel Futurismo e nel Cubismo è così poco rintracciabile questo interesse per l'uomo ed i suoi problemi che è invece tanto presente come abbiamo visto nella pittura del 900?



Francis Bacon - Innocenzo X

Il problema del Futurismo e del Cubismo, non è il problema dell'Espressionismo, che è un movimento esistenziale e quindi racconta dell'uomo. Il Futurismo e il Cubismo hanno un obiettivo: rivoluzionare il modo della rappresentazione. In maniera molto più radicale il Cubismo, in maniera leggermente più ambigua il Futurismo. Ma il loro progetto culturale è un progetto di sradicamento dei canoni della pittura precedente. Sono tutti artisti interessati a come dipingere in modo nuovo. I cubisti attraverso l'analisi della visione tentavano di fare questa grande sintesi, della percezione dell'oggetto, dell'oggetto fermo nello spazio. La loro tesi era che quando lo si guarda nella realtà, anche con leggeri movimenti, lo si vede da destra, da sinistra, dietro e quindi c'è questa frantumazione dell'immagine, che poi noi ricomponiamo in un unicum, ma che di fatto ha tutte queste frammentazioni. Ai futuristi invece interessava molto il movimento. Il problema era quello di capire come rappresentarlo, ed anche lì era una questione di visione. La visione del corpo in movimento, dell'oggetto nel movimento. Loro sono stati impegnati, soprattutto nel primo futurismo (Boccioni, Severini) al problema formale della rappresentazione. Si sono proposti di rivoluzionare il modo di rappresentare le cose, con più attinenza alla percezione delle cose in movimento. Poi si portano

dentro, io penso a Boccioni in un quadro come “Materia”, che è un grande ritratto della madre tutta attraversata da guizzi di luce, anche una componente simbolista importante. C’è anche questo filone nel Futurismo, questo filone tardo simbolista che si occupa dell’esistenziale, ma in realtà loro tentano la rivoluzione del fare pittura come obiettivo, quindi sono movimenti un po’ indifferenti, mentre gli espressionisti tedeschi, un po’ come i Fauves prima, sono dei movimenti ampiamente rivolti alla questione dell’esistenziale e dell’anti naturalistico. Per loro fare il cane giallo o rosso o blu invece che marrone era antirealistico e

proprio per questo esprimeva la parte del cane che non si vede.

Esco dallo studio della dottoressa Belli con un catalogo delle opere di Francis Bacon sotto il braccio. Un artista “ pazzesco “ lo ha definito, che ha preparato il futuro. Ma questo è già un altro secolo....

E. Baldo

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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRAMITOB 300 mg/4 ml soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

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

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

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

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

Istruzioni per la pulizia e la disinfezione del nebulizzatore

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

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

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

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

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

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

vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con BRAMITOB. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con BRAMITOB. La comparsa di tinnito impone cautela, 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, β agonisti, corticosteroidi per via inalatoria ed altri antibiotici antipseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli del gruppo di controllo non trattato con tobramicina. L'uso concomitante e/o sequenziale di tobramicina per via inalatoria con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. Tobramicina per via inalatoria non deve essere somministrata contemporaneamente ad acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo. Altri medicinali che hanno dimostrato di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale sono: amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixina (rischio di aumentata nefrotossicità); composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità); anticolinesterasici, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

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

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

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

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

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

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

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

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

4.9 Sovradosaggio Per somministrazione inalatoria la tobramicina ha una ridotta biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine. In caso di ingestione accidentale di BRAMITOB, la tossicità è improbabile, 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 mono-esponenziale, con una emivita di eliminazione terminale di 4,5 ore. L'eliminazione della quota assorbita in circolo avviene per filtrazione glomerulare.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

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

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE:

23 Marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non soggetto.

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

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

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

CHIESI
SARÀ SEMPRE
AL VOSTRO FIANCO.