

### CLINICAL MANIFESTATIONS AND OUTCOMES OF PARVOVIRUS B19 INFECTION DURING PREGNANCY IN JAPAN

a cura di GIGLIOLA FLAMMINIO

Chisaka H, Ito K, Niikura H, Sugawara J, Takano T, Murakami T, Terada Y, Okamura K, Shiroishi H, Sugamura K, Yaegashi N.

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2006 Aug;209(4): 277-83

Il Parvovirus B19 è un piccolo virus a DNA. L'infezione con Parvovirus durante la gravidanza può causare gravi complicazioni nel feto, come l'idrope fetale o la morte stessa. Lo scopo di questo studio è di definire in maniera più precisa le manifestazioni cliniche e l'origine dell'infezione da Parvovirus B19 in gravidanza.

Nell'ambito di questa indagine prospettica sono state arruolate 478 donne con sospetta infezione da Parvovirus B19 negli anni compresi tra il 1999 e il 2004.

Il 21% di queste donne (100) sono risultate positive ai controlli sierologici per le IgG e le IgM nel siero specifiche per il Parvovirus.

Di queste donne 40 casi hanno manifestato una sintomatologia riconducibile ad un'infezione virale mentre 51 erano asintomatiche.

Il sintomo più comune è stato l'eritema a farfalla sul viso, in casi più rari si sono manifestati rash ed eritemi sul resto del corpo.

La fonte più comune di infezione è risultata essere il bambino avuto in precedenza dalle pazienti e vivente nello stesso tetto e quindi a stretto contatto.

Nonostante l'infezione sia stata accertata in un numero notevole di donne solo il 7% ha sviluppato una patologia fetale che si è evidenziata dopo le 20 settimane di gestazione.

Questi dati evidenziano la complessità dello studio di questo tipo di infezione, ma nello stesso tempo producono delle informazioni che possono aiutare o completare la definizione di un percorso diagnostico da seguire in queste circostanze.

Toupet Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, Baran G, Fourmaintraux A.

Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus

*Presse Med.* 2006 Nov, 35(11-C1) 1656-1658

Nel gennaio 2006 si è registrata un'epidemia nell'isola di Reunion nell'Oceano Indiano. L'agente etiologico è il virus CHIKUNGUNYA, della famiglia delle Togaviridae, del genere degli Alphavirus. È molto simile al virus O'nyong-nyong e al Sindbis. Il virus si trova in Africa, nelle isole dell'Oceano Indiano e nel Sud Est asiatico. Il virus, nelle epidemie urbane, è trasmesso dalle zanzare *Aedes aegypti*, la stessa che trasmette la febbre gialla e la Dengue, e da varie specie del genere *Culex*. Clinicamente il periodo di incubazione è 2-4 giorni. La malattia ha un andamento tipicamente bifasico. Nella prima fase, che dura dai 6 ai 10 giorni, si hanno febbre, cefalea e importanti artralgie.

La febbre si risolve dopo 4 giorni.

La seconda fase di 2-3 giorni è caratterizzata dalla comparsa di un esantema maculopapulare pruriginoso su tutto il corpo e dalla ricomparsa della febbre. In questa fase, soprattutto nei bimbi piccoli, possono aversi manifestazioni neurologiche. La malattia è autolimitante. La mortalità è bassa (0.4%), ma è maggiore nei bimbi con meno di 1 anno e negli anziani con altre patologie concomitanti.

Questo lavoro descrive i primi tre casi di trasmissione materno-fetale del CHIKUNGUNYA VIRUS entro le prime 16 settimane di gravidanza.

Le infezioni materne sono avvenute rispettivamente a 12 settimane e 4 giorni, a 15 settimane e 5 giorni e a 15 settimane. Sono state confermate dalla positività degli anticorpi IgM verso il virus. In seguito è stata osservata la morte del feto ma in tutti e tre i casi la PCR per la ricerca dell'antigene virale sui campioni di sangue materno è risultata negativa, mentre è stata riscontrata positiva nel liquido amniotico e nei villi di tutte e tre le pazienti e in due casi anche nel tessuto cerebrale del feto.

A livello autoptico non sono state evidenziate malformazioni fetali e tutti gli altri test per infezioni batteriche e virali sono risultati negativi.

Questo studio, oltre ad accertare una trasmissione materno-fetale di questo virus, correla l'infezione con la morte fetale probabilmente per aborto visto che non si sono osservate malformazioni. La presenza del menoma virale nella placenta e nel liquido amniotico conferma la trasmissione transplacentare e la sua persistenza dopo la morte del feto. La sua presenza può essere dovuta all'escrezione urinaria del virus dal feto infetto.

La sua persistenza nella placenta conferma che la replicazione virale non è sensibile al sistema immunitario materno. La presenza del CHIKUNGUNYA VIRUS nel tessuto cerebrale del feto conferma il suo neurotropismo.

### INFEZIONI MATERNO FETALI E NEONATALI

a cura di LIDIA RICCI

Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, Newman RD.

Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007 Feb;7(2):93-104. Review

Questa revisione della letteratura consente di analizzare le evidenze scientifiche attuali in tema di malaria in gravidanza e le implicazioni cliniche dell'infezione. Dall'analisi degli studi esaminati si sono evidenziati tali aspetti:

- Nel Sud-Africa, ogni anno, 25 milioni di gravide sono a rischio di contrarre l'infezione malarica da *P. falciparum* ed una su quattro, al momento del parto, mostra infezione della placenta.
- Raramente l'infezione è febbrile e spesso non viene diagnosticata e curata.
- La meta-analisi ha evidenziato che una corretta prevenzione determina una riduzione di anemie nel 38% delle madri, una diminuzione di nascita di neonati con basso peso nel 43% dei casi ed una riduzione del tasso di mortalità perinatale del 27%.

- d. Ogni anno, il basso peso causa la morte di 100.000 neonati affetti da malaria trasmessa dalla madre.
- e. Nelle gravide la sieropositività da HIV facilita l'acquisizione dell'infezione malarica; infezione che si aggrava nel caso di gravidanza multipla.
- f. Fuori dall'Africa la prevalenza di malaria è più bassa, ma sono gravi le conseguenze nei soggetti infetti.
- g. La specie *P. vivax* è più diffusa in Asia e nelle Americhe, causa infezioni meno gravi del *P. falciparum* per la minore capacità del parassita di aderire alla placenta. Le manifestazioni più frequenti sono l'anemia ed il basso peso.
- h. Gli effetti dell'infezione malarica a lungo termine nel neonato non sono noti.

Brooker RW, Keenam WJ

Catheter related bloodstream infection following PICC removal in preterm infants.  
J Perinatol. 2007 Mar;27(3):171-4.

Lo studio di coorte è stato eseguito per valutare l'incidenza di sepsi correlate a catetere venoso centrale (CVC) nei neonati pretermine. L'indagine ha coinvolto 101 neonati, concepiti prima della 23-ima settimana di gestazione, portatori di CVC e ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva Neonatale nel periodo Gennaio 2002- Dicembre 2003. Dall'analisi dei dati elaborati sono emersi i seguenti risultati:

1. 10 soggetti presentavano sepsi correlata a catetere (1 per 216 giorni di CVC).
2. Solo un'infezione si manifestava dopo rimozione del catetere.
3. L'incidenza di sepsi era significativamente correlata a catetere ( $P < 0,05$ )
4. L'incidenza dell'infezione correlata a catetere era la stessa anche nelle 48 ore successive alla rimozione del catetere.
5. Non è emersa alcun'evidenza sull'utilità della profilassi antibatterica prima della rimozione del catetere.

Chen SY, Lu FL, Lee PI, Lu CY, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS.

Neonatal listeriosis.  
J Formos Med Assoc. 2007 Feb;106(2):161-4.

Gli autori descrivono due casi di listeriosi neonatale che dimostrano la severità dell'infezione e la necessità di diagnosticarla precocemente nei centri di cure neonatali.

Il primo caso si riferisce ad un neonato maschio, nato alla 31-ima settimana di gestazione da madre in stato febbrile nei tre giorni precedenti al parto. Il bambino, che pesava 1558 grammi, mostrava alla nascita rash maculopapulare e ventricolite con idrocefalo.

La coltura del liquor e del sangue del bambino consentivano di isolare *Listeria monocytogenes* responsabile del processo infettivo e delle sue manifestazioni. Lo sviluppo neurologico si mostrava normale solo dopo un follow-up di un anno e applicazione di drenaggio ventricolo-peritoneale.

Il secondo soggetto era un neonato di sesso maschile, nato prematuro, che presentava basso peso (1180 grammi) e di stress respiratorio, così da necessitare della ventilazione forzata.

Dalla sua emocoltura si isolava *L. monocytogenes*, mentre il liquor, pur mostrando pleiocitosi, era negativo per l'indagine colturale.

Il neonato, tramite ultrasonografia, presentava ventricolite ed un aggravamento subentrato in ottava giornata ne causava il decesso.

Chapman RL.

Prevention and treatment of Candida infections in neonates.

Semin Perinatol. 2007 Feb;31(1):39-46.

Attualmente le infezioni invasive da *C. albicans* sono la terza causa di malattia nei neonati di basso peso ricoverati presso le Unità di Terapia Intensiva Neonatale. I fattori di rischio più significativi includono un peso <1000 grammi ed il trattamento con 2 o più antibiotici, in particolare l'uso di cefalosporine di terza generazione. Altri fattori di rischio sono la nutrizione parenterale, la caterizzazione venosa e gli interventi chirurgici in sede addominale.

Le specie *C. albicans* e *C. parapsilosis*, sono quelle più frequentemente responsabili d'infezione. La terapia di elezione è l'anfotericina B; tuttavia allo stato attuale sono documentati casi di efficace utilizzo del fluconazolo. Nuovi antifungini, in via di sperimentazione, sono il voriconazolo e l'echinocandine.

Il fluconazolo è stato utilizzato in profilassi neonatale per le infezioni da *Candida spp* e sembra utile nel prevenire le micosi. Gli autori, tuttavia, sottolineano la necessità di effettuare studi multicentrici per verificare se l'uso del fluconazolo e degli altri antifungini, a fine di profilassi, induce la selezione di ceppi resistente in elevata percentuale.

Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R.

Late onset jaundice and urinary tract infection  
Indian J Pediatr. 2007 Feb;74(2):139-41

Obiettivo dello studio era quello di valutare la prevalenza d'infezioni del tratto urinario (UTI) nei neonati. Sono stati analizzati 400 neonati ricoverati presso due ospedali di Isfahan in un periodo di nove mesi per manifestazione tardiva di ittero. Per ogni neonato sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, razza, tipo di alimentazione, esame chimico fisico delle urine, urinocoltura, esame radiografico e trattamento terapeutico. Dall'elaborazione dei dati sono emersi i seguenti risultati:

- a. Dei 400 neonati ricoverati con ittero, 147 (36,8%) erano femmine e 253 (63,3%) erano maschi.
- b. I casi d'infezione urinaria erano 23, pertanto la prevalenza era pari al 5,8% dei neonati itterici.
- c. Era statisticamente significativa la correlazione di UTI con la circoncisione e con il tipo di alimentazione ( $p < 0,005$ ).
- d. Dei 23 soggetti infetti, quattro presentavano anomalie del tratto genitale.

Dallo studio emerge l'importanza di eseguire indagini biochimiche e colturali per lo screening delle UTI nei soggetti con manifestazione tardiva di ittero.

Leitch H, Kiss H.

Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome.  
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007 Jan 22.

La meta-analisi eseguita dagli autori è stata utilizzata per valutare il ruolo della vaginosi batterica (VB) e dell'alterato equilibrio della flora batterica vaginale quali fattori di rischio per le complicanze della gravidanza.

Sono stati inclusi nella meta-analisi tutti gli studi che avevano le seguenti caratteristiche:

- a. Scritti in lingua inglese
- b. Di coorte o caso-controllo
- c. Eseguiti su gravide alla 37-ima settimana di gestazione e con integrità delle membrane.
- d. Eseguiti su gravide sottoposte ad indagine clinica e di laboratorio per la presenza di vaginosi batterica (VB) utilizzando l'osservazione microscopica di un preparato del materiale vaginale colorato al Gram.

Tutti i risultati ottenuti dalla meta-analisi, comprendente 30 studi e 30.518 pazienti analizzati, sono stati correlati con parto pretermine, perdite vaginali, infezioni neonatali, infezioni materne e tasso di mortalità neonatale.

Sono stati rilevati i seguenti dati:

1. La VB duplica il rischio di parto pretermine (OR=2.16, IC al 95%=1.56-3.00) in pazienti asintomatiche ed in pazienti sintomatiche (OR=2.38, IC al 95%=1.02-5.58).
2. La VB incrementa significativamente il rischio d'infezioni materne in pazienti asintomatiche (OR=2.53, IC al 95%=1.26-5.08)
3. Non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra VB ed infezioni neonatali o mortalità perinatali.
4. Non è stata individuata alcuna correlazione fra un'alterato equilibrio della flora batterica vaginale e patologie neonatali.

Ghai S, Ghai V, Sunderji S.

Fulminant postcesarean *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis.

Obstet Gynecol. 2007 Feb; 109 (2Pt2): 541-3

Gli autori descrivono un caso d'infezione da *C. difficile* che ha causato il decesso della paziente.

Il soggetto colpito era una donna gravida a termine, primipara, che aveva subito un taglio cesareo dopo il vano tentativo di far nascere spontaneamente il neonato. Subito dopo il taglio del cordone ombelicale, il sospetto di un'endometrite induceva, per 36 ore, la somministrazione di cefazolina. Tre giorni dopo questa terapia veniva completata con somministrazione di amoxicillina/ ac.clavulanico, dal momento che la ferita si era fortemente infiammata nel tratto d'incisione.

Il giorno successivo la paziente manifestava diffusi dolori addominali ed addome acuto. L'indagine di ano-proctoscopia consentiva di evidenziare una pseudocolite membranosa, che induceva a colectomia con ileostomia temporanea al fine di evitare un peggioramento delle condizioni e soprattutto una perforazione intestinale. La paziente non aveva febbre elevata durante il suo stato infettivo ma i dolori addominali ed i sintomi gastrointestinali, dopo esposizione all'antibiotico, erano dati sufficienti per sospettare una colite pseudo-membranosa.

A questa patologia è, infatti, opportuno pensare quando la partorientente ha subito un trattamento terapeutico e manifesta disturbi gastrointestinali importanti.

Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razeq S, Rosenberg VA, Thung SF, Zhao G, Wang E, Bhandari V.

Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate.

Pediatr Res. 2007 Mar;61(3):318-24.

Gli autori hanno eseguito uno studio di tipo osservazionale-consecutivo su 169 gravide, ricoverate per parto pretermine o rottura prematura delle membrane (RPM).

Tutte le gravide sono state sottoposte ad amniocentesi e sul liquido amniotico prelevato sono stati ricercati alcuni marcatori biochimici e sono state eseguite indagini microbiologiche.

Sulla base del profilo proteomico è stato costruito un punteggio (score) da 0 a 4.

I risultati sono stati correlati ad infiammazione della placenta, momento del parto, sepsi neonatale precoce. Per l'analisi delle sepsi sono stati osservati 104 neonati ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale.

I risultati dello studio hanno evidenziato i seguenti aspetti:

- a. Un punteggio di 3-4, indicante un'elevata alterazione dei parametri, correlava con severa infiammazione e parto pretermine.
- b. Un valore di 0 o compreso fra 1 e 2 non correlava con parto prematuro.
- c. Un alto punteggio correlava con severità di corioamnionite (R=0,599 p<0.001)
- d. Gli indici ematologici correlavano strettamente con la scala dei valori
- e. Il risultato della coltura del liquido amniotico correlava sempre con i dati del Gram e del profilo biochimico-proteico.

Dallo studio emerge pertanto che la combinazione di un profilo proteomico a punteggio elevato con l'osservazione del preparato microscopico, allestito al Gram, eseguiti su liquido amniotico, rappresentano un buon metodo per stimare precocemente l'insorgenza d'infezione amniotica.

## LA MALARIA IN UMBRIA TRA STORIA E LEGGENDA

DANIELE CROTTI

I parte

### PREFAZIONE

“La malaria, febbre maremmana, febbre palustre, paludismo, ..., ha un passato che si confonde con la storia civile e politica dei popoli presso i quali infierisce”, affermò il Celli più o meno un secolo addietro (7).

Sia pur in parte continentale, la penisola italiana è di fatto e, soprattutto, una grande regione “insulare”, distesa nel Mare Mediterraneo, e “a tutta la geografia della regione piana mediterranea” è collegato il cosiddetto “complesso malarico” (6). Tra le vecchie 69 province del Regno d'Italia, si pensi che soltanto 17 sono state immuni dalla malaria (tutte in Italia settentrionale), mentre 14 sono state colpite da malaria cosiddetta mite (da *Plasmodium vivax*), e 38 da malaria intensa e grave, ovvero da *P. falciparum* (7).

“Mala aria, mal'aria, malaria”: nel mondo occidentale la malaria è stata una “malattia italiana”; ha ricevuto il suo nome in Italia; sino a tempi piuttosto recenti una nutrita schiera di studiosi italiani ha contribuito in maniera determinante a comprendere e risolvere la problematica di questa malattia (11, 21).

Per quanto riguarda l'Italia Centrale, già gli Etruschi e poi i Romani avevano capito che esisteva un nesso di causalità tra acque stagnanti e presenza di malaria. Vero è che sono fondamentalmente la Maremma Toscana e le Paludi Pontine a sud di Roma le maggiormente e gravemente colpite; ciò non toglie che altre aree geografiche, in parte comprese tra le due ora menzionate, non furono esenti da tale “morbo”, sia nel Lazio meridionale che, più a nord, nella Tuscia e nell'Etruria meridionale, valli ombre fluviali e lacustri comprese (10).

In ogni caso, l'Umbria, di per sé, è una delle Regioni d'Italia in cui la morbilità e, soprattutto, la mortalità per malaria ha verosimilmente raggiunto il suo minimo (9). Tra queste, infatti, se la Liguria è stata praticamente indenne dalla malaria e la Sardegna ne è stata invece la più colpita, l'Umbria, al pari del Piemonte, Lombardia, Veneto, Marche ed Emilia, è stata una di quelle Regioni in cui l'incidenza e la gravità della malattia sono state più vicine alla regione ligure (7).

Ciononostante mi è parso suggestivo focalizzare l'attenzione sulla presenza della malaria nella Regione dell'Umbria, ai più poco nota, sia ad Ovest del fiume Tevere (che da nord scende verso il sud per raggiungere poi Roma), e quindi in quella che una volta era parte dell'Etruria, sia ad Est di tale fiume, ovvero sia nella vera e propria terra degli Umbri, sicuramente cronache e storia da una parte, e leggenda se non mito dall'altra.

### INFEZIONE MALARICA E AMBIENTE GEOGRAFICO

Scrivendo il Torelli nel 1882: “Nessuna malattia epidemica è più legata della malaria alle condizioni dell'ambiente fisico, essendo causa di questo male le acque sta-

gnanti, la natura del suolo e la miscela delle acque salse con quelle dolci” (32). Era quasi fino ad allora ancora comune convinzione che la malaria fosse “malattia del terreno” e che focolai di sviluppo ne fossero essenzialmente le paludi e gli stagni: grande importanza si attribuiva in particolare alla putrefazione delle loro acque, agli effluvi, ai “miasmi” da esse sviluppati; la scuola medica toscana credette pure ad una particolare malefica influenza della mescolanza delle acque dolci con le salse (27).

L'arrivo dei popoli indoeuropei diffuse la conoscenza della coltivazione agricola (ripresa dagli Italici e sviluppata nelle ere successive), ponendo le premesse per una inevitabile attività di bonifica. Bonifica è da interpretarsi quale abbreviazione di “bonificazione” o “bonificazione”: atto di rendere buono, migliore l'ambiente, quindi terre, piantagioni, case, aria,.... Riferendosi alle terre, per bonifica si soleva intendere la rimozione delle cause che le mantengono infruttuose a causa del disordine delle acque, paludismo compreso (27).

Tale pratica bonificatrice diventa con gli Etruschi parte fondamentale dell'intervento sul territorio. Essi sono abili in sistemazioni idrauliche, per cui a partire dalla fascia litoranea maremmana l'attività di risanamento si estende anche a tutti i territori da loro civilizzati: Valle Padana, Umbria, Lazio (14). Dagli Etruschi sino alla fine dell'ottocento e quindi, nel novecento, dopo la scoperta delle cause della malaria e del ciclo del plasmodio (l'agente eziologico della malattia), la bonifica, nel ristretto significato di bonifica idraulica, fu, dapprima nell'inconscio degli operatori dei secoli passati e poi nelle legislazioni dei primi decenni del XX secolo, assunta tra le opere pubbliche anche per i suoi fini igienici: era il mezzo ritenuto adatto per vincere uno dei mali più gravi del paese, ossia la endemia malarica (27). Ripercorriamo alcune fasi storiche.

A partire dal V secolo A.C. l'attività di bonifica viene ad assumere una nuova valenza: non più ad esclusivo scopo di insediamento, ma soprattutto quale mezzo per tenere lontano e debellare la malaria (così sarebbe stata chiamata molti secoli dopo), importata nel VII A.C. dai “marinari d'Asia” che raggiungevano le miniere della Sardegna e dell'Etruria e che necessariamente dovevano toccare le coste della Magna Grecia, come racconta il Toscanelli nel 1927 (secondo altri verrà importata direttamente all'Africa nello stesso V secolo A.C.) (33).

In epoca romana si trova ripetutamente descritto come ... “le pianure (soprattutto) litoranee fossero invase da paludismo e malaria” (7). Dalla fine poi del III secolo D.C. (successivamente all'età augustea), tutta la penisola entrò in un periodo di decadimento”, ... da cui abbandono progressivo delle terre, ... per motivazioni varie, e ricomparsa anche del flagello malarico” (7).

Il susseguirsi delle vicende storiche (soprattutto dal declino dell'Impero Romano sino alle invasioni barbariche e oltre) favorì pertanto la diffusione della malaria e provocò il peggioramento delle condizioni di molte zone, soprattutto litoranee, dal Tirreno all'Adriatico. Queste si spopolarono e si inselvatichirono, di modo che trasferitasi la vita nelle più elevate colline, si estese il disboscamento e il dissodamento irrazionale delle terre vergini, che provocarono gravi

disordini nel regime idrico, oltre ad una forte compressione dei terreni. Le acque divennero torbidi torrenti e, giungendo al piano, rallentarono il loro corso sino ad impaludarsi (33).

Iniziali tentativi di bonifica vennero fatti dopo il VII secolo D.C., anche in Umbria, nel territorio di Spoleto, per riscattare a coltura i luoghi paludosi (7). I primi risultati positivi furono conseguiti però con l'avvento dei Comuni che intrapresero opere di bonifica irrigua per migliorare la resa produttiva dei terreni coltivati. Rimanevano comunque molte disparità tra nord, centro e sud della penisola.

Mentre al nord, anche con le Signorie, molti lavori idraulici portarono, per esempio, a buon risanamento della bassa padana, all'estremo opposto, nel sud, il problema era ancora lontano dall'essere affrontato. Le cronache del tempo parlavano della malaria, nel sud del Paese, come di un flagello che "seminava la morte tra le masse di persone che erravano dalle cime insicure delle montagne alle valli litorali, ...". Nel XVI secolo notevoli tentativi di bonifica e di prosciugamento delle terre paludose furono eseguiti nella Val di Chiana, tra Stato Pontificio e Mediceo (questa valle, tra Arezzo e Città della Pieve, e percorsa dal Chiani, mandava tutte le acque al fiume Tevere).

Anche nella regione umbra vera e propria, nel '600-'700, ad opera di alcuni Papi, vennero intraprese opere di sistemazione delle aree paludose dello Stato della Chiesa, di cui l'Umbria faceva parte. E a partire dal XVII secolo la bonifica viene fatta propria dalla scienza idraulica, che restringe il suo campo d'azione e punta a "risanare i terreni paludosi o deficienti di scolo": e più che ai fini agricoli, guarda, appunto, ai fini igienici, ovvero sia interventi su terreni frequentemente malarici (7).

Nel 1861, all'indomani dell'unità d'Italia, l'estensione di paludi, laghi e stagni per la piccola Umbria (con superficie di poco più di 9.600 kmq e poco più di mezzo milione di abitanti) era di 30 kmq per quanto riguarda le paludi e di 132 kmq circa per quanto riguarda laghi e stagni, pari, così, a poco meno del 2% della superficie dell'intera regione, tra le più basse, fortunatamente, della penisola (14).

Con la nascita del Regno d'Italia esplosero comunque le contraddizioni di cui sopra, tra nord e centro-sud, e si venne momentaneamente ad aggravare il problema della malaria, che era prevalentemente diffusa nelle regioni, come detto, centro-meridionali. A fine Ottocento il Torelli evidenzia come "in 63 su 69 province era presente questa malattia: in 13 in maniera debole, in 20 grave e in 21 a malaria oscillante dal debole al grave" (apparente, ma solo apparente contraddizione con quanto riportato, da altra fonte, nelle premesse).

Da qui la carta della malaria con l'Italia settentrionale in cui la malattia era poco diffusa (e in alcune province non era proprio arrivata), e non v'era praticamente quella pernicioso, e l'Italia centro-meridionale a malaria grave, con prevalenza di *P. falciparum* rispetto a *P. vivax* e *P. malariae* (32).

Finalmente, nel 1882 fu varata la legge Baccharini in cui si ribadiva l'importanza di un miglioramento igienico derivante dalle opere di bonifica e, ..., "al Governo sono affidate la suprema tutela e le ispezioni sulle opere di bonifica dei laghi, stagni, paludi e terre paludose" (14).

## LA BONIFICA E IL SUO SIGNIFICATO STORICO

Non è esagerato affermare che in Italia l'attività di bonifica sia antica come la sua civiltà.

Infatti, in considerazione della particolare conformazione della nostra Penisola, sin dai primi insediamenti umani, si dovette ricorrere a lavori di risanamento idraulico, di cui ancora oggi restano tracce nella Maremma e nelle paludi pontine, ad opera degli Etruschi e dei Volsci; nell'arco ionico ad opera dei Greci; nella Sabina e nella Val di Chiana (entrambe strettamente confinanti con l'Umbria), nonché nel Fucino, ad opera dei Romani (37).

Con il periodo delle grandi invasioni barbariche, come accennato, le principali opere di bonifica andarono perdute. Fu per merito di alcuni ordini religiosi (soprattutto benedettini), dei Comuni, delle Signorie, e così via, che l'attività di bonifica riprese e si sviluppò più o meno ovunque. Con la formazione del Regno d'Italia si dovette affrontare il grave problema del risanamento. Ma non fu facile. Lo Stato infatti inizialmente poneva ad esclusivo carico dei proprietari i lavori di acqua, aventi per unico oggetto gli scoli o i bonificamenti e le migliorie dei terreni. Secondo le idee dominanti di allora, nonostante in sede scientifica fossero già chiari i rapporti tra paludismo e malaria, si riteneva che l'utilità, derivante dalle terre prosciugate, compensasse i costi della bonifica e pertanto non fosse necessario un intervento pubblico (37).

Ma, come appena riferito, nel 1882 la legge Baccharini introdusse, finalmente, il concetto di bonifica quale mezzo di lotta anti-malarica a fine di pubblico interesse (4).

Una statistica della mortalità per malaria, nella nostra penisola, dà per gli anni 1887-1900 un numero annuo di morti fra 11.000 e 21.000, in media 15.000, cioè una media di circa 490 per milione di abitanti (27). Ma, a cavallo del secolo, e poi nei primi decenni del XX secolo, ad opera anche, se non soprattutto, degli studiosi italiani, le cause della malaria vengono scoperte così come il ciclo del plasmodio nell'uomo e nella zanzara, la "regina delle paludi" (Figura 1). Cosa succede allora? Succede che ci si rende conto che la bonifica può, di fatto, essere un risolutivo mezzo di lotta contro le larve delle zanzare, viventi, appunto, nelle acque stagnanti e paludose; in altre parole, la bonifica può concorrere efficacemente ad eliminare quelle condizioni di suolo che determinano o aggravano le causa della "malaricità" (27). Ecco il concetto fondamentale, degli anni '30 del XX secolo, che deve guidare circa i rapporti, nelle campagne di bonifica, tra risanamento idraulico ed igienico: non è vero che la malaria sia dovuta alle paludi e agli stagni; ma è vero che paludi e stagni, e non solo essi, sono ambiente adatto alle larve delle zanzare trasmettrici dell'infezione malarica, la quale pertanto ne viene aggravata (27). Senza entrare nel merito di quanto fu fatto dalla Scuola Italiana di malariologia contro questa malattia, in quanto esula da tale trattazione, si ricorda soltanto, con le parole di C. Petrocchi, che: "solo la civiltà, con un meccanismo assai complesso e in gran parte ancora ignoto, costituisce il vero ed efficace nemico della

*malaria, che è la malattia dello spopolamento rurale, come la tubercolosi è la malattia dell'agglomerato urbano. La civiltà, aprendo strade, sostituendo alle capanne indifese abitazioni più salubri, ..., diminuisce la probabilità di contatto tra uomo ed anofele: la coltura intensiva, eliminando con la più completa regolazione delle acque i minori focolai anofeligeni integra la grande bonifica idraulica, .... Invero è lo stato di incoltura che non permette la sistemazione del terreno e la regolazione delle acque pluviali, le quali, permanendo in numerosi e brevi ristagni, ..., costituiscono focolai anofeligeni ben più gravi delle zone palustri, esposte al gioco ... . L'impiego dei mezzi antianofelici, come la petrolizzazione delle acque, l'igiene dei canali rigorosamente curata, l'eliminazione dei piccoli acquitrini, che la grande bonifica trascura, in generale l'attuazione di tutte le provvidenze che furono definite col nome comprensivo di "piccola bonifica", rappresentano un efficace intervento anti-malarico o, quantomeno, un'integrazione necessaria dell'impresa di bonificamento" (27).*

### L'EPIDEMIA MALARICA, IL SUO AMBIENTE, LA PROFILASSI

Senza ripercorrere le fasi storiche sin dall'antichità su ambiente fisico e febbri malariche, ricordo ancora come in epoca romana è manifesta la convinzione che i luoghi palustri fossero dannosi alla salute degli uomini per "i miasmi, per gli animaletti invisibili e per gli insetti che ne emanavano" (14).

Nel corso poi dei secoli del medio-evo questo riferimento alle forme di vita presenti nelle acque stagnanti è pressoché ignorato e ritornerà a dominare

nell'Ottocento, e, scoperto il plasmodio malarico, gli studi presero una chiara direzione (14)

Una volta noto che l'infezione malarica si sviluppa nell'uomo soltanto per inoculazione dei plasmodi da parte di alcune specie di zanzare, gli studi furono rivolti a individuare quali fossero le condizioni dell'ambiente per le quali crescono, vivono, pungono l'uomo e si infettano di malaria le zanzare cosiddette suscettibili, e a confutare le precedenti tesi che vedevano nell'aria e nell'acqua i veicoli dell'infezione malarica. Venne osservato che la malaria era diffusa nei luoghi umidi, bassi, scuri, con acque stagnanti profonde e morte, e che il focolaio di malaria aveva un limitato raggio d'influenza. Questo portò alla convinzione che la malaria fosse un tipo di epidemia localistica in quanto il focolaio malarico si propaga sia in senso verticale che in senso orizzontale e trasversale, e che comunque l'acqua e l'aria non fossero direttamente un veicolo di infezione dato che si appurò che la via di penetrazione dei parassiti nell'organismo umano era la cute (14).

Sino alle scoperte del Grassi, le condizioni del suolo erano ritenute di prioritaria importanza per il diffondersi della malaria. Successivamente, accertato che questa è una malattia contagiosa e non miasmatica, si ritenne che non avesse importanza il tipo di suolo ma il fatto che sotto uno strato più o meno spesso di humus si trovasse un terreno impermeabile tale da facilitare la raccolta delle acque. Che la malaria fosse legata all'umidità del terreno e alla presenza in questo di acque era da sempre saputo, per il fatto che le epidemie malariche erano tipiche delle località acquitrinose; ciò che emerse dopo fu che l'acqua solo indirettamente era fattore malarico, essendo l'habitat naturale delle larve (delle zanzare). Si era quindi sfatata la leggenda se non il mito del legame tra acque paludose e malaria, tanto più che esistevano luoghi con paludi ma senza malaria; se la malaria, in fondo, avesse avuto un legame diretto con le paludi e i grandi stagni, allora la stessa avrebbe avuto una incidenza maggiore. Un attento ed impegnato medico igienista italiano, il Celli, osservò come per la "produzione localistica" di malaria non fossero condizioni indispensabili la putrefazione e la mescolanza delle acque dolci con quelle salate, "l'aria, invece, e soprattutto a certe condizioni di temperatura e trasparenza, è fondamentale per la vita delle larve e così pure un particolare tipo di vegetazione palustre" (14, 19).

Il Torelli dapprima e sempre il Celli successivamente, sottolineavano come anche certe attività economiche dell'uomo fossero responsabili dell'endemia malarica: alcune colture, quali quelle irrigue, marcite e risaie erano, infatti, vivai di larve. Correlazione diretta con la malaria avevano le colture di piante tessili, quali la canapa e il lino, mentre rimanevano incerte per i canneti e per alcune colture irrigate quali quelle degli agrumi. In Umbria numerose erano le coltivazioni di canapa, seppure essenzialmente a conduzione e per uso familiare: nell'area del lago Trasimeno, nell'orvietano, lungo le valli centrali della regione e nella Valnerina. Se già i climi favorevoli alla coltivazione della canapa sono quelli caldo-umidi, va anche ricordato che i fasci di canapa, una volta raccolti e ordinati, si mettevano solitamente a macerare per 8-15 giorni in profondi solchi di acqua stagnante, prima di procedere alla lavorazione tessile (18). Tant'è che nel "Regolamento



**Figura 1.** Manifesto per le scuole rurali per la lotta alla malaria

d'Igiene del Municipio di Spoleto, del 1884, al Capitolo I di polizia Urbana, nell'Art. 20, si recita: "non sono permessi i maceratoi di canape che alla distanza di due chilometri dalle mura castellane, e di metri 200 da qualsiasi altro centro abitato, borgata o villa, e le canape non potranno essere introdotte in città che in istato di perfetto prosciugamento".

Era anche comprovato che le peschiere d'acqua dolce promuovessero la malaria, mentre si era insicuri su quelle d'acqua salsa. Altrettanto favorevoli alla presenza di zanzare erano le torbiere, mentre alle saline non era riconosciuta questa triste prerogativa. Non meno rilevanti erano le cause sociali: l'alimentazione a base di granturco, le abitazioni tipiche dei luoghi di malaria, l'educazione ed il vestiario venivano ritenute cause di predisposizione alla malattia (8).

Sino alla fine del XIX secolo poco si poté fare per eliminare le cause predisponenti organiche all'epidemia. Molto si fece, invece, per combattere quelle localistiche di luogo, soprattutto dopo la legge Baccarini. Erano soprattutto le cause predisponenti di luogo, acque stagnanti e aria, quelle che bisognava rimuovere o scemare con i lavori di bonifica. Alla sistemazione delle acque superficiali (fiumi, laghi, stagni) si dispose con interventi volti ad impedire le inondazioni, prosciugando o muovendo le acque poco correnti ("le anofeline vivono nelle acque ferme"). Al mantenimento del livello costante delle acque dei laghi si provvide con la costruzione di emissari oppure, come nel caso del Fucino, con il prosciugamento. Più complessa era la sistemazione degli stagni: con i canali di scolo si sistemarono le Paludi Pontine, con le macchine idrovore le paludi di Ostia, di Maccarese, del ferrarese, la piana di Fondi e altro ancora; con le colmate naturali furono sistemata la vicina Val di Chiana, le paludi del grossetano e di altre zone della Toscana, e così via (4).

Per concludere questa prima parte è opportuno rilevare come tra malaria e ambiente sia esistito un rapporto di reciproca interrelazione più che di dipendenza. Infatti, se è vero che le caratteristiche dell'ambiente geografico hanno costituito il presupposto per la diffusione della malattia, è altrettanto vero che tutti gli interventi volti a debellarla si sono riflessi sull'ambiente, modificando il paesaggio e facendo assumere a questo particolari fattezze (14).

## L'AMBIENTE UMBRO E LA MALARIA NEL CORSO DEI SECOLI

### Aspetti generali, ambientali e storici

Le pianure dei bacini interni dell'Umbria per lungo tempo hanno rappresentato zona di repulsione e di difficile e solo recente conquista, dal momento che i laghi quaternari, ai quali si riconduce l'origine della maggior parte di queste piane, sono scomparsi soltanto in epoca piuttosto recente, essenzialmente nel XVI e XVII secolo. Il Trasimeno ne costituisce di fatto una piccola area relitta (Figura II).

Queste piane hanno tutte attraversato una fase palustre, con le inevitabili lotte contro l'aria insalubre e malsana e i miasmi ad essa da tempo immemorabile collegati (15).

Già gli Etruschi furono i primi artefici di tentativi di prosciugamento di queste aree paludose, dapprima ad ovest del Tevere, ove si erano da tempo insediati, e

quindi ad est del fiume, una volta penetrati in territorio umbro vero e proprio (15).

In epoca romana v'erano ancora due laghi residui separati di fatto dal fiume Topino: il lago di Assisi (*Lacus UMBER*) e il lago di Foligno (*Lacus Clitorius*), ma si trattava più di aree lacustri che di vere zone paludose (15). Non si sa, da nord per scendere a sud, nel fondo valle del Tevere tra Città di Castello e Todi cosa vi fosse, né nella piana di Gubbio, ma sicuramente anche qui le paludi hanno potuto essere eliminate poco a poco. Si pensi comunque che il lago di Assisi è stato completamente dominato soltanto nel XIX secolo con il prosciugamento delle ultime paludi. Ma sin dal II secolo A.C., al momento in cui venne tracciata la via Flaminia, inizia la necessaria eliminazione di tali paludi. Dopo molti secoli "bui", è nel XV secolo che venne dato un forte impulso a questa opera, talché scompariranno anche quei confini "naturali" tra i vari Comuni, spesso in lotta tra loro, che le paludi medesime in fondo rappresentavano (15).

Tornando in epoca medioevale, a partire dal XI secolo, le Abbazie hanno realizzato qualche prosciugamento, ma le paludi esistevano e lo attestano i toponimi come "padule" e "pantano".

I grandi lavori di prosciugamento dei secoli XV e XVI avevano realizzato una conquista tutt'altro che duratura e fino al secolo XIX le pianure vissero sotto la minaccia di inondazioni e, successivamente, in ogni momento le paludi potevano tornare ad invadere tutto. La popolazione viveva nel timore dell'allagamento delle colture e qualche volta "perfino la malaria inferiva sui contadini" (15). La bonifica delle piane non era mai completa né definitiva. Qualche area paludosa talvolta permaneva in estate e l'insalubrità dell'aria e la malaria ne erano la conseguenza. Già nei documenti del secolo XV si legge che si volevano prosciugare le paludi per combattere "l'aria cattiva": "*quid sit agendum super huius modi desicatione tam utili est comoda et nobis quantum ad abundantiam grani et civitati quantum salubritatem aeris*" (15).

Un rapporto del sottoprefetto di Perugia del dicembre del 1810 ricorda le malattie mortali e l'aria insalubre che avevano fatto scomparire famiglie intere. Se alcuni Sindaci negano la presenza di vere paludi, altri ci informano che al tempo delle piene d'estate nelle pianure di Trevi e di Montefalco l'aria era infetta e poteva provocare febbri malariche. Nel 1882 vengono segnalati indubbi casi di malaria tra i contadini di Cannara ed Assisi, di malaria leggera nei Comuni di Foligno e Spoleto, ed alcuni casi si registreranno ancora ai primi del '900. Documenti dell'epoca riferiscono infatti che solo le cosiddette "febbri intermittenti", cioè malariche, sembravano essere sicuramente individuabili. Ad esse, là dove si incontravano con maggiore frequenza, gli osservatori prestavano una particolare attenzione anche per segnalare l'uso del chinino (Figura III). Della esistenza, così, di febbri malariche in quel di Cannara, dà notizia E. Galletti: "... sono numerosissime le febbri intermittenti nell'estate, e nei primi di autunno, il tipo delle quali più spesso è il terzanario semplice (terzana maligna?) ed il terzanario doppio (*P. falciparum* e *P. vivax?*); quindi per ordine di frequenza il quotidiano semplice (???) il quartanario poi (da *P. malariae*) è il più raro, come il più ostinato a resistere all'azione dello specifico (chinino?). La forma clinica di questa febbre intermittente è per lo più

*benigna, regolare nelle sue fasi e rispondente all'azione del valoroso rimedio (il chinino, appunto)".* Per contro, nel 1885, venne inviato un Questionario a tutti i Comuni del Regno d'Italia, per una Inchiesta sulle condizioni igienico-sanitarie; così al Comune di Spoleto, Circondario di Spoleto, Provincia di Perugia. Le questioni erano 21. La XVII riguardava le Malattie dell'uomo, con 9 punti per altrettante patologie e/o rischi relativi. Al punto 1 veniva richiesto se fossero frequenti le febbri periodiche (da malaria). La risposta fu: "sono tutt'altro che frequenti; non peraltro rarissimi i casi di febbre periodica (ma) di natura reumatica". A dire che, quantomeno in città, la malaria era assente; d'altronde la malaria è sempre stata considerata, e a ragione, come "malattia rurale", e associata alla povertà.

In ogni caso una grande inchiesta, sempre del 1882, e proprio sulla malaria, pone la piana del Trasimeno la più colpita dalla malaria. Sin dall'inizio di quel secolo, infatti, si diceva che le rive del Lago Trasimeno erano naturalmente quelle più infestate da tale morbo. Tant'è che negli anni immediatamente successivi all'Unità d'Italia riprese vigore un movimento di opinione tendente ad imporre l'idea del prosciugamento del Lago stesso come la più idonea per combattere piene e straripamenti, favorire l'agricoltura e debellare la malaria.

L'Umbria è sempre stata terra di pianure, colline e montagne: "*genera terreni tria ... campestre, collinum, montanum*" (I secolo D.C.). Scendendo a sud della

regione, si attraversa la stretta e peculiare Valnerina, che si apre nella Conca Ternana. Già in secoli passati ci si domandava come spiegare il percorso del/della Nera (o, prim'ancora, Narco) che volse un ruolo assai grande nelle vicende umane del posto e della regione. Alcune ipotesi relative alla costruzione dei borghi più in alto possibile rispetto al decorso del fiume si rifanno alla necessità di sfuggire alle febbri non infrequenti del fondo valle in alcuni periodi dell'anno. Questo vale anche per tutti gli altri centri fortificati delle grandi valli: "i vantaggi del sito sopraelevato, prescelto per ragioni di difesa, sono indiscutibili. Ne furono attratte da principio le popolazioni etrusche ed umbre prima dell'arrivo dei Romani e ad essi si tenne ancora molto al tempo delle lotte feudali e comunali. Nondimeno, altri motivi si aggiungono alle esigenze di sicurezza. Si è detto quanto fosse difficile il risanamento delle pianure umide e paludose; i pericoli delle acque stagnanti e della malaria sono durati fino al XX secolo creando una specie di timore atavico della pianura" (15).

La Valnerina sfocia nella Conca Ternana. Lo stemma della città di Terni raffigura un drago, il *Thyrus*, cui è legata una leggenda. Questa ci racconta che parecchi secoli fa, nei dintorni della città, un orribile essere dall'alito mefitico si aggirava tra le paludi della zona di campagna del ternano, seminando terrore e morte aggredendo i viandanti e, a volte, spingendosi anche ad un passo dal centro abitato, costringendo pertanto gli abitanti a vivere nel terrore, rinchiusi nelle proprie abi-



**Figura II.** La piana attuale del Lago Trasimeno a Castiglione del lago vista da Panicale



tazioni. Un giorno, un giovane della famiglia dei *Cittadini* accettò l'invito lanciato più volte dal *Consiglio degli Anziani* a tutti i più valorosi guerrieri, e affrontò il Drago in una terribile e sanguinosa lotta, in cui fortunatamente il coraggioso ragazzo ebbe la meglio e così Terni fu salva. L'interpretazione di questa leggenda ci mostra il drago come simbolo della grave e malsana situazione ambientale della conca ternana, dovuta alla presenza di paludi e acquitrini che causavano il nascere e il diffondersi della malaria; il drago era quindi la "malattia" che uccideva "esalando dalle proprie fauci un alito fetido e mortale".

Ma non si dimentichi come il problema ebbe origine pochi chilometri sopra la città, ad altezze leggermente più elevate (siamo sui 400 metri slm o poco più), ai confini con la Sabina, ove le zone paludose create dallo spandimento delle acque del fiume Velino nelle campagne circostanti erano spesso causa di malaria. E proprio per bonificare dalla malaria tale area paludosa, il Console Manlio Curio Dentato già alla fine del III secolo A.C. realizzò un canale artificiale (*il Cavo Curiano*) con il quale il Velino veniva dirottato sul sottostante fiume Nera (premessa delle note "Cascate delle Marmore"). Ma, dal momento che non sempre quest'ultimo era in grado di arginare l'afflusso d'acqua dal Velino, gli allagamenti e quindi la malaria arrivavano a Terni, sì che nacque un contenzioso tra Terni e Rieti che durò moltissimo tempo.

Tutta la Conca ternana è circondata da vari borghi arroccati ai piedi dei monti. Così, per esempio, il paese di Cesi (una delle prime zone abitate), fu costruito su una angusta terrazza del Monte Torre Maggiore, dal momento che in epoca pre-romana il fondo valle era occupato da una grande palude costituita dalla stagnazione del Nera (12).

Nella "Memoria su Terni Igienica", G. Traffanelli, nel 1899, ci informa sulle percentuali delle morti per infezione (per singolo agente infettivo allora noto) rispetto alla mortalità generale per malattie infettive; per ogni cento morti avvenute per infezione in ciascun semestre, tra il 1892 e il 1898, la malaria era presente con una variabilità percentuale tra lo zero e il 4.08% (terzultima in ordine di frequenza) (34).

Risalendo a nord della Regione, ai primissimi del Novecento fu effettuata una importante inchiesta sta-

tistica sanitaria, inchiesta governativa capeggiata dal Celli, sulle patologie dei lavoratori e, più ancora, delle lavoratrici del tabacco in Italia, di cui l'Umbria, ed in particolare Perugia e la sua provincia (media e alta Valtiberina) rappresentava un importante produttore. Fin dall'inizio dello sviluppo della medicina del lavoro applicata a questo settore (siamo ancora nell'ottocento), tutti coloro che si occuparono di tale questione si divisero su due posizioni tra loro inconciliabili: da un lato il tabacco era accusato di tutta una serie di turbe all'apparato digerente, dell'apparato respiratorio e del sistema nervoso; dall'altro v'era chi sosteneva che la lavorazione del tabacco era capace di conferire immunità ad alcune malattie come l'influenza, il tifo, la malaria, e persino verso la peste ed il colera (29).

Leggenda o realtà?; sicuramente momenti di una storia anche, e soprattutto di storia "del popolo umbro" (11).



Figura III. Una confezione del Chinino di Stato

## L'ETICA DELL'USO DEL PLACEBO

MASSIMILIANO MARINELLI

### UN FALSO DILEMMA ETICO?

Sulla definizione di placebo e sul suo uso nella sperimentazione esiste una letteratura composita e talvolta contrastante tanto da farla paragonare ad una *Torre di Babele*<sup>1</sup>.

In questo breve articolo, si è deciso di trattare soprattutto del placebo come sostanza che viene prescritta ad un paziente. Non si parlerà, quindi, salvo accenni sporadici, di altre tipologie di placebo.

Dagli anni '80 in poi i dilemmi etici dell'uso del placebo appaiono risolversi a favore della non eticità della sua prescrizione. Ciò accade in relazione ai mutamenti che si avvicendano in quegli anni nella Medicina.

Per quanto riguarda la prescrizione farmacologica, l'introduzione massiccia della Tecnologia nelle scienze mediche produce un numero sempre maggiore di molecole, ritenute efficaci e le sperimentazioni cliniche controllate rappresentano le fonti epistemologiche della terapia medica. Nasce la *Medicina basata sulle evidenze* e, nell'ambito dell'etica dell'utilizzo del farmaco, l'*appropriatezza* diviene il criterio da seguire. La prescrizione di un farmaco si dice appropriata se i benefici per la persona superano i rischi. In pratica, per l'*appropriatezza* d'impiego occorre che il farmaco sia efficace e che la prescrizione riguardi indicazioni cliniche per le quali è stata dimostrata l'efficacia, a certe condizioni (dose, durata, via di somministrazione, interazioni eccetera). L'*appropriatezza* nelle prescrizioni presuppone l'efficacia del farmaco, cioè la sua capacità di modificare positivamente l'evoluzione naturale di una malattia o di una condizione clinica. Nell'ambito dei rapporti tra medico e paziente, inoltre, la relazione non è più lineare e interpersonale, ma si inserisce in un rapporto triangolare dove lo Stato gioca un ruolo decisivo. Dal punto di vista etico, il medico informa il comportamento prescrittivo al tradizionale principio di beneficiabilità che impone di fare il bene del paziente, mentre il cittadino, emancipatosi dai legami del paternalismo medico, che lo voleva estraneo al processo decisionale terapeutico, intende esercitare il diritto all'autonomia decisionale.

Affinché possa decidere e consentire autonomamente, è necessario che egli riceva una informazione chiara ed esauriente sulle strategie terapeutiche, escludendo così la possibilità che gli sia propinato un placebo senza saperlo. In questo contesto lo Stato entra pesantemente nella relazione medico paziente, controllando l'ingresso del medicinale nella farmacopea del Sistema Sanitario e ripartendo, attraverso fasce, tickets e note, la spesa farmaceutica a carico del cittadino.

In alcuni casi le note tendono ad orientare le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate rispetto a medicinali di seconda scelta per un

profilo di efficacia e di sicurezza meno definiti.<sup>2</sup>

I criteri che guidano l'adozione delle note si applicano:

- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando il farmaco si presta non solo ad usi di documentata efficacia, ma anche ad usi impropri.<sup>3</sup>

Lo scenario che si è descritto tende a svalutare l'utilizzo del placebo. Nella pratica clinica, infatti, il medico aggiornato prescrive la sua terapia attraverso la *filosofia positiva* della Medicina delle evidenze cliniche, lasciando alla dubbia *metafisica* delle medicine alternative l'utilizzo di spazzatura placebo.

Dal punto di vista scientifico, l'utilizzo del placebo è previsto nelle sperimentazioni controllate, ma le sue possibilità d'uso si restringono in accordo con le raccomandazioni delle *Dichiarazioni di Helsinki* che si succedono ed è sopportato a malapena dai Comitati etici incaricati di valutare gli studi clinici.

Tuttavia i circuiti scientifici che inducono la prescrizione appropriata del farmaco con il consenso informato del cittadino non rappresentano l'intero della Medicina, dimenticando, per esempio la dimensione sociale della malattia e la particolare relazione interpersonale che si instaura tra curatore e paziente.

Ed è proprio attraverso tali dimensioni relazionali che il placebo esprime maggiormente i suoi effetti..

Negli ultimi anni, inoltre, studi sperimentali gettano nuova luce sull'effetto placebo, collocandolo nello stesso alveo scientifico nel quale si muove e si forma il progresso della medicina.

Non è casuale, infatti, che il volume che presenta il progetto promosso dal National Institutes of Health (NIH), edito dalla British Medical Journal Press è denominato *la Scienza del placebo: verso un'agenda di lavoro interdisciplinare*. L'effetto placebo non è relegato nella *medicina come arte*, dove è il particolare ed irripetibile rapporto tra curatore e paziente a produrlo e non è confinato ai risultati indimostrabili riferiti dai vari agenti che abitano nel sottobosco delle medicine alternative.

Il progetto americano, invece, tenta di far transitare il placebo dall'incertezza della *doxa* alla solidità dell'*epistemologia*. Si tratta, quindi, di valutare il placebo attraverso un approccio scientifico multidisciplinare, utilizzando quegli stessi strumenti conoscitivi accettati dalla comunità scientifica internazionale.

Un approccio di questo tipo e le evidenze sperimentali provenienti dai ricercatori impegnati nello studio del placebo, ravvivano le ceneri del dilemma etico, riproponendo con forza una nuova riflessione sul problema.

### LA FIGURA DELL'OSSIMORO

Gran parte dei dilemmi etici si giocano sul fascino ambivalente dell'*effetto del placebo*.

Poiché per placebo, abitualmente, si intende una *sostanza inattiva* o una *sostanza inerte*, i due termini

<sup>1</sup> GRUNBAUM A., *Explication and Implications of the Placebo Concept*, in WHITE L., TURSKY B., SCHWARTZ G.E., *Placebo, Theory, research and Mechanisms* The Guilford Press New York, 1985:9.

<sup>2</sup> Ministero della Sanità, I farmaci del servizio sanitario nazionale anno 1 n 1/2001, 581

<sup>3</sup> Ministero della Sanità, I farmaci del servizio sanitario nazionale anno 1 n 1/2001, 581

effetto e placebo rivelano il fascino dell'ossimoro, realizzando l'accostamento paradossale di due parole che hanno significato opposto.

L'effetto placebo, tradotto in ossimoro, suonerebbe come *l'inerzia efficace*, o, più cacofonicamente, come *inattività attiva*. Eppure l'ossimoro non è solo una figura retorica, ma è esso stesso dotato di significato, rivelando una sua verità. Ecco allora che prima di ogni valutazione etica sull'uso del placebo, l'attenzione si appunta nello svelamento dei significati dei due apparenti contrari.

Si tratta di decifrare le potenzialità di quell'inerzia che si vorrebbe impotente, anergica, immobile, e di quell'efficacia che si desidererebbe espressa in rigorosi termini causali, quantificabili e ripetibili.

## VOCABOLI DIVERSI?

Utilizzando ancora la metafora dell'ossimoro, ci sembra che ci siano almeno due modalità di considerare l'effetto placebo: nella prima prevale il peso dell'inerzia e il placebo è esaminato dalla parte della inattività. La seconda modalità attribuisce un valore maggiore all'efficacia e allora il placebo è misurato per il *quantum* di effetti che riesce a produrre.

E' chiaro come queste modalità contrastino fra loro sino addirittura ad elidersi a vicenda, denominando di differente significato il medesimo termine placebo.

Il punto di vista di considera nel placebo l'inerzia, pur ammettendone genericamente un effetto, è maggiormente riscontrabile negli studi clinici controllati.

## IL PLACEBO NEGLI STUDI SPERIMENTALI

La valutazione etica negli studi controllati con placebo risente, quindi, dell'impostazione teoretica che vede il placebo come una *necessità scientifica* per determinare il reale peso del farmaco sperimentale.

Il placebo svolge un'azione del tutto ancillare rispetto al farmaco di confronto, costituendo il punto di partenza, il *metro* con il quale calcolare l'efficacia e gli effetti indesiderati del medicinale.

Il placebo e le condizioni di cecità rappresentano, quindi, degli *espediti* per eliminare quel rumore di fondo che può disturbare la scientificità delle conclusioni sperimentali. L'orientamento scientifico, quindi, non è quello di investigare la natura degli eventuali effetti del placebo, ma di valutare il *quantum* di differenza tra questi e quelli del preparato terapeutico.

Di fronte ad un tale apparato teoretico, è chiaro come la valutazione etica non sia orientata a tener conto dei possibili effetti positivi che i soggetti del gruppo del placebo possono avere, ma dei possibili effetti negativi derivati dalla privazione di una terapia efficace.

In tal modo il DM 18 marzo 1998 recita: *In linea di principio i pazienti del gruppo di controllo non possono essere privati di una terapia efficace se questa è disponibile e non possono essere trattati con placebo se ciò comporta sofferenza, prolungamento di malattia o rischio.* 3.8.1

La Dichiarazione di Helsinki al riguardo recita: *ad ogni paziente, inclusi quelli del gruppo di controllo, se previsto, dovrebbe essere assicurata la migliore prova diagnostica ed il miglior mezzo terapeutico.*

Il DM ammette l'uso del placebo *se non è disponibile per il gruppo di controllo una terapia consolidata di provata efficacia, o come completamento a un trattamento di provata efficacia nel gruppo di controllo per consentire il doppio cieco rispetto ai soggetti del gruppo sperimentale, assegnati al trattamento in valutazione associato a quello di provata efficacia.* 3.8.3

Alla luce di tale normativa, il CdE emette un parere favorevole in uno studio controllato con placebo, quando l'utilizzo del placebo non può provocare un danno per il paziente, e qualora il soggetto riceva adeguate informazioni, in merito alla possibilità di essere trattato con una sostanza inerte.

Il Cde è consapevole che non possono essere sospese o non attivate le terapie adeguate al caso clinico e, quindi, che non può essere mai sottratto al soggetto la possibilità di avere la terapia. La revisione, quindi, si focalizza sull'entità del rischio, escludendo quelle sperimentazioni dove è possibile un danno per il paziente e sulle modalità della comunicazione delle informazioni e delle procedure per il consenso, escludendo quei protocolli dove non si ravvisano gli estremi di un consenso pienamente informato.

Le evidenze scientifiche derivate dai recenti studi sul placebo invitano ad un nuovo orientamento teoretico nell'ambito degli studi sperimentali.

Il placebo, lungi, da essere una *misura fissa* dalla quale calcolare il peso del farmaco, rivela una dinamicità e una complessità fisiopatologica tali da essere preso in seria considerazione nella gestione e nella interpretazione dei dati sperimentali.

La necessità di evidenziare l'effetto placebo, svincolandolo dal farmaco di confronto è stata recepita da due medici danesi che nel maggio 2001 hanno pubblicato una analisi sugli studi clinici che paragonano il placebo a nessun trattamento<sup>4</sup>. Gli autori, per comprendere meglio gli effetti del placebo come terapia, di fronte ai risultati di un lavoro del 1955<sup>5</sup> che calcolava l'efficacia del placebo in circa il 35%, conducono una metanalisi delle sperimentazioni cliniche nelle quali pazienti, affetti da varie condizioni cliniche, erano randomizzati ad assumere placebo in confronto a nessun trattamento.

L'interesse primario degli autori è rivolto a valutare gli effetti terapeutici del placebo per la patologia in esame piuttosto che considerarlo come pietra di paragone negli studi clinici. Un obiettivo secondario è quello di evidenziare la differenza degli effetti del placebo a seconda della obiettività o soggettività dei risultati.

Alla fine dello studio, gli autori concludono asserendo di aver trovato solo delle piccole evidenze che il placebo in generale abbia degli effetti clinici potenti. In particolare il placebo non avrebbe alcun effetto sui risultati sia oggettivi sia soggettivi di tipo binario o su quelli oggettivi di tipo continuo.

Solo i risultati espressi soggettivamente di tipo continuo nell'ambito del trattamento del dolore avrebbero dimostrato un significativo effetto terapeutico proveniente dal placebo.

In conclusione si asserisce che, al di fuori degli studi

<sup>4</sup> Hrobjartsson A., Gotzsche P.C., Is the placebo powerless? An analysis of clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment. N Eng. J Med, vol 344, n 21 24 maggio 2001 1594-1602

<sup>5</sup> Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955; 159:1602-6

controllati designati ad hoc, l'uso del placebo non può essere raccomandato.<sup>6</sup>

L'impotenza del placebo apparentemente dimostrata ha fatto paragonare il placebo al *Mago di Oz*, che era potente poiché ognuno lo considerava tale sino a che, una volta superata la cortina si era dimostrano un uomo come tutti gli altri.<sup>7</sup>

Già nel passato era evidente che quando l'azione farmacologica è rivolta a eliminare sintomi soggettivi, come nel caso di farmaci antidolorifici, la consapevolezza da parte del paziente di poter ricevere una sostanza inerte può interferire sul farmaco di confronto.

Due studi<sup>8</sup> mostrano come nei pazienti, informati della possibilità di ricevere il placebo, l'effetto del farmaco attivo può essere ridotto e il *trial* può sottostimare l'azione dello stesso farmaco nella pratica clinica.

Per l'autrice di questi studi si ripropone il problema di quando sia necessario informare i pazienti del possibile uso del placebo.<sup>9</sup>

Per determinare quanto l'aspettativa del paziente sull'effetto della sostanza possa influenzare il risultato sono state studiate delle *procedure di ridotte aspettative*. In sintesi si somministra un farmaco con attività specifica nota, orientando il paziente a ritenere che possa essere una sostanza inerte riducendo di fatto l'aspettativa di efficacia.<sup>10</sup>

La metanalisi si presta come esempio della difficoltà che la Medicina delle evidenze e la sperimentazione clinica incontrano quando hanno a che fare con l'ossimoro.

In primo luogo, la metanalisi tende ad un obiettivo differente da quello dei singoli studi clinici sperimentali analizzati. Se tutti gli studi sperimentali sono disegnati in modo da considerare il placebo come una sostanza inerte, la metanalisi incontrerà delle difficoltà utilizzando l'insieme dei dati per rilevare una qualità non considerata in partenza.

Gli autori sembrano essere consapevoli di tali difficoltà, asserendo che l'uso del placebo negli studi randomizzati in condizione di cecità rappresenta non solo un modo per controllare l'effetto placebo, ma una precauzione contro la possibilità di bias<sup>11</sup>.

Se gli studi utilizzano il placebo, non in quanto tale, ma per evitare interferenze o pregiudizi i dati provenienti possono essere utilizzati soprattutto per quantificare i possibili bias piuttosto che per valutare l'attività del placebo.

In secondo luogo, soprattutto nell'ambito del placebo, non è possibile applicare automaticamente i dati sperimentali nel territorio, essendo il disegno clinico una gabbia incapace di rinchiudere la ricchezza relazionale dei rapporti tra medico e paziente.

Quindi la metanalisi rischia di assumere il sapore di una *tautologia*: negli studi sperimentali dove il placebo

è utilizzato come una sostanza inerte, i dati confermano la sua inerzia. Non può essere, quindi, che sia la modalità linguistica nella quale il termine placebo è usato a determinare l'interpretabilità dei dati?

In conclusione, nell'ambito degli studi clinici, la valutazione etica dell'uso del placebo potrà modificarsi solo assegnando al placebo un ruolo diverso e un significato più ampio. Si pensi per esempio ai protocolli di condizionamento psicologico che attivino i meccanismi responsabili della risposta al placebo, al fine di aumentare l'effetto del farmaco, oppure agli studi volti a verificare se utilizzando placebo alternandolo con una terapia efficace sia possibile prolungarne gli effetti terapeutici. Sino a che si tratterà il placebo dal lato della sua *inerzia*, i bioeticisti non potranno far altro che applicare le raccomandazioni che ne limitano l'uso nelle sperimentazioni.

### LA PRATICA CLINICA

Rispetto agli studi sperimentali, il rapporto tra medico e paziente, o, se si vuole, tra curatore e cittadino gode di una maggiore libertà e non soggiace immediatamente ad un percorso rigidamente codificato.

In questo ambito il termine placebo acquista un significato più ampio ed è prescritto per le motivazioni più svariate. Il placebo, tuttavia, al di fuori delle sperimentazioni cliniche perde, in qualche modo, la sua identità oggettiva che, decretandone l'inerzia lo rende una misura fissa sulla quale basare un confronto, per assumere un significato decifrabile solo nell'ambito di quel determinato rapporto medico paziente.

La valutazione etica dell'utilizzo del placebo nella pratica clinica, quindi, deve fare i conti con un contesto molto complesso e ricco di sfumature.

Raramente ci si trova di fronte a un curatore consapevole della completa inefficacia del placebo e a un paziente pienamente informato di assumere nulla.

Nella maggior parte dei casi il medico ritiene di compiere un atto terapeutico e il paziente è consapevole di assumere un farmaco che potrebbe farlo stare meglio. La valutazione etica si gioca, quindi, nella intenzionalità del medico, nel valore terapeutico *dell'atto placebo*, nei rischi a cui il paziente va incontro e nell'informazione che egli riceve. A complicare il giudizio etico sta il fatto che la stessa sostanza sia stimata placebo da una parte della comunità scientifica e considerata invece farmacologicamente attiva da chi la prescrive. In conclusione la complessità della valutazione riguarda l'individualità del rapporto medico e paziente nel quale ha altrettanta importanza la capacità relazionale del medico quanto l'attività mentale del paziente che include l'aspettativa, la fiducia e il desiderio di guarire e infine il contesto logistico e culturale

<sup>6</sup> Hrobjartsson A., Gotzsche P.C., Is the placebo powerless? An analysis of clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment. N Eng. J Med, vol 344, n 21 24 maggio 2001 1599

<sup>7</sup> Bailar J.C., The powerful placebo and the Wizard of Oz, N Eng. J Med, vol 344, n 21 24 maggio 2001 1630-1632

<sup>8</sup> SKOVLUND E., FYLLINGEN G., LANDRE H., et al, *Comparison of postpartum pain treatments using a sequential trial design I: paracetamol versus placebo*. Eur. J Clin Pharmacol e SKOVLUND E., FYLLINGEN G., LANDRE H., et al, *Comparison of postpartum pain treatments using a sequential trial design II: naproxen versus paracetamol*. Eur. J Clin Pharmacol.

<sup>9</sup> SKOVLUND E., *Should we tell trial patients that they might receive placebo?*, The Lancet 1991; 337:1041.

<sup>10</sup> SUEDELD P., *The subtractive expectancy placebo procedure: A measure of non-specific factors in behavioural interventions*, Behaviour Research and Therapy, 1984;22 160.

<sup>11</sup> Hrobjartsson A., Gotzsche P.C., Is the placebo powerless? An analysis of clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment. N Eng. J Med, vol 344, n 21 24 maggio 2001 1599

dove avviene la terapia.

### CONCLUSIONI

Le nuove evidenze scientifiche investono il concetto di placebo e appaiono modificarlo profondamente. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della sua efficacia impone una nuova riflessione etica sul suo utilizzo che possa in qualche modo dissolvere l'ossimoro mostrando come *funzioni l'inerzia efficace*. Dal punto di vista etico, i nuovi protocolli sperimentali che utilizzano il placebo secondo il punto della vista della sua attività dovrebbero essere valutati con modalità differenti rispetto quelli dove il placebo è utilizzato per la sua inerzia.

Per la dimensione particolare in cui si attua l'effetto placebo è doveroso segnalare come sia difficile passare dalle evidenze sperimentali alla messa in pratica di tali risultati. Tuttavia, nell'ambito della pratica clinica i risultati sperimentali evidenziano la ricchezza e la complessità del rapporto curatore cittadino, incoraggiando una particolare attenzione a tutto il contesto dove si risolve l'atto terapeutico.

### Massimiliano Marinelli

Bioeticista  
Comitato Etico  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Ospedali Riuniti, Ancona

## IL FORUM DI MM

Risultati del *Questionnaire Survey* di Torino

Al Congresso Nazionale di Torino è stato predisposto per la prima volta dopo parecchi anni uno *stand* dedicato alla nostra rivista, *Microbiologia Medica* (MM). Attratti dalla promessa di un grazioso *gadget*, più di 400 soci ci hanno visitato. In tale occasione, è stato chiesto loro di compilare un questionario dal titolo "miglioriamo insieme *Microbiologia Medica*: aiutaci a conoscere le tue esigenze".

I dati raccolti e successivamente elaborati hanno consentito di evidenziare quanto segue:

La *readership* di MM è composta prevalentemente da soci che utilizzano la nostra rivista come complemento al proprio aggiornamento scientifico senza partecipare attivamente a quanto pubblicato. Infatti, meno del 25% degli intervistati ha pubblicato un lavoro su MM negli ultimi 5 anni.

I nostri lettori gradiscono i contenuti e l'impostazione della rivista anche se desidererebbero una maggior presenza di atti congressuali (oltre a quelli del Congresso Nazionale) ed una cadenza di pubblicazione bimestrale.

Per quanto attiene ai contenuti di MM, ricerca di base e ricerca clinica sono apprezzate in ugual misura, mentre le rassegne ed i casi clinici costituiscono le sezioni preferite.

I dati raccolti mostrano che i cambiamenti apportati negli ultimi due anni incontrano le esigenze dei lettori ed incoraggiano la direzione ad intraprendere un percorso di internazionalizzazione della rivista (PubMed).

Ciò nonostante, lo "zoccolo duro" dei nostri lettori non si dimostra particolarmente entusiasta alla prospettiva di vedere pubblicati su MM lavori in lingua inglese.

Infine, sebbene la maggior parte della *readership* sia composta da soci che non partecipano attivamente ai contenuti di MM, ben il 75% ambirebbe a pubblicare e per questo si è dimostrata decisamente interessata a seguire corsi di formazione per la preparazione di lavori scientifici.

Riteniamo che queste indicazioni saranno preziose

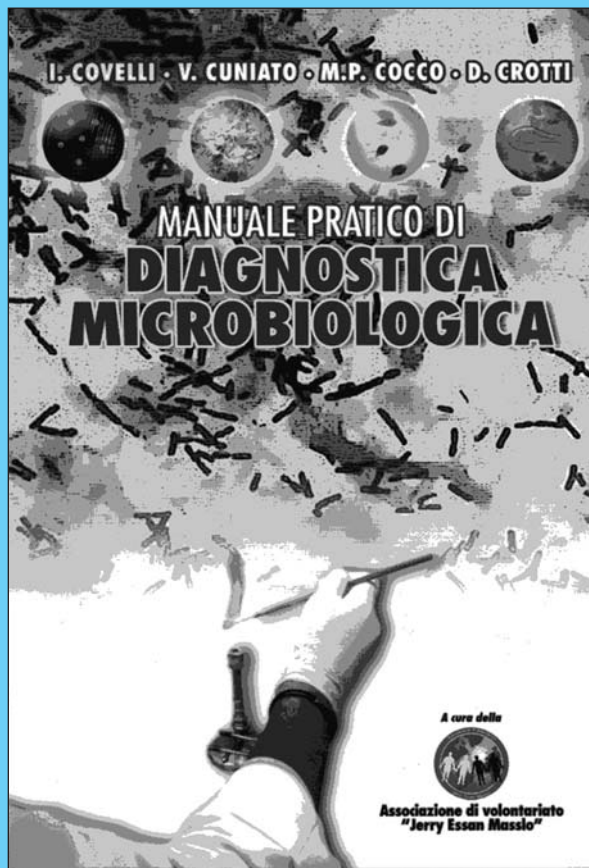
nella individuazione delle priorità la cui scelta, in virtù di una limitata disponibilità di risorse, merita una attenzione particolare.

Ringraziamo di cuore tutti coloro che hanno deciso di dedicare parte del loro tempo a migliorare il nostro lavoro.

### Claudio Piersimoni Eugenio Debbia

# PRESENTAZIONI

*recensioni*



Carissimo Dr. Piersimoni,  
con la presente desidero informare i Soci AMCLI che è stato pubblicato il testo "**Manuale pratico di diagnostica microbiologica**" i cui Autori, oltre al sottoscritto, sono i dottori V. Cuniato, M.P. Cocco e D. Crotti.

Si tratta di un snello volume di 254 pagine per un totale di 13 Capitoli i quali, dopo un riepilogo aggiornato degli aspetti generali della Batteriologia (Cap. 1), riguardano le modalità applicative della moderna diagnostica di laboratorio, suddivisa secondo le patologie infettive dei diversi organi ed apparati dell'organismo (respiratorio, gastro-enterico, genitale, urinario, etc.). Il Cap. 12 tratta, inoltre, dei sistemi di determinazione dell'attività antibatterica *in vitro* (antibiogramma) ed *in vivo* ed infine il Cap. 13 riguarda il corretto approccio che il Microbiologo Clinico deve avere per una corretta diagnostica delle patologie parassitarie, sostenute sia da Protozoi che da Metazoi. Dal punto di vista iconografico, il testo è corredato di un CD che ripropone immagini ad alta risoluzione dei patogeni e delle relative reazioni diagnostiche di volta in volta trattate nei rispettivi capitoli del manuale.

Scopo del volume è essenzialmente quello di fornire al lettore uno strumento pratico, aggiornato e di rapida consultazione, finalizzato all'applicazione di metodiche diagnostiche in campo microbiologico, per nostra esperienza utile soprattutto a quei professionisti (Medici, Biologi e Tecnici) i quali, operando nell'ambito del Laboratorio di analisi cosiddetto "misto", si dedicano alla risoluzione di problematiche non strettamente microbiologiche.

Infine, non mi sembra irrilevante far notare, dal punto di vista etico, la mancanza di una parte degli Autori, dal momento che, come si evince chiaramente dalla copertina del testo il ricavato della vendita dei volumi, al prezzo unitario di 35 euro, sarà integralmente devoluto all'Associazione di Volontariato onlus "Jerry Essan Masslo" che si occupa di extracomunitari soprattutto dal punto di vista sanitario.

Mi permetto, pertanto, di chiedere per Suo tramite, al Comitato Editoriale di Microbiologia Medica di voler cortesemente pubblicare una foto del Manuale, che allego alla presente.

Comunque grato per l'attenzione e con la viva speranza che tale informativa risulti gradita invio sentiti ringraziamenti ed i più cordiali saluti.

## **Prof. Italo COVELLI**

Emerito di Microbiologia Clinica  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Via F. Petrarca, 77  
80122, NAPOLI