

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Opinioni

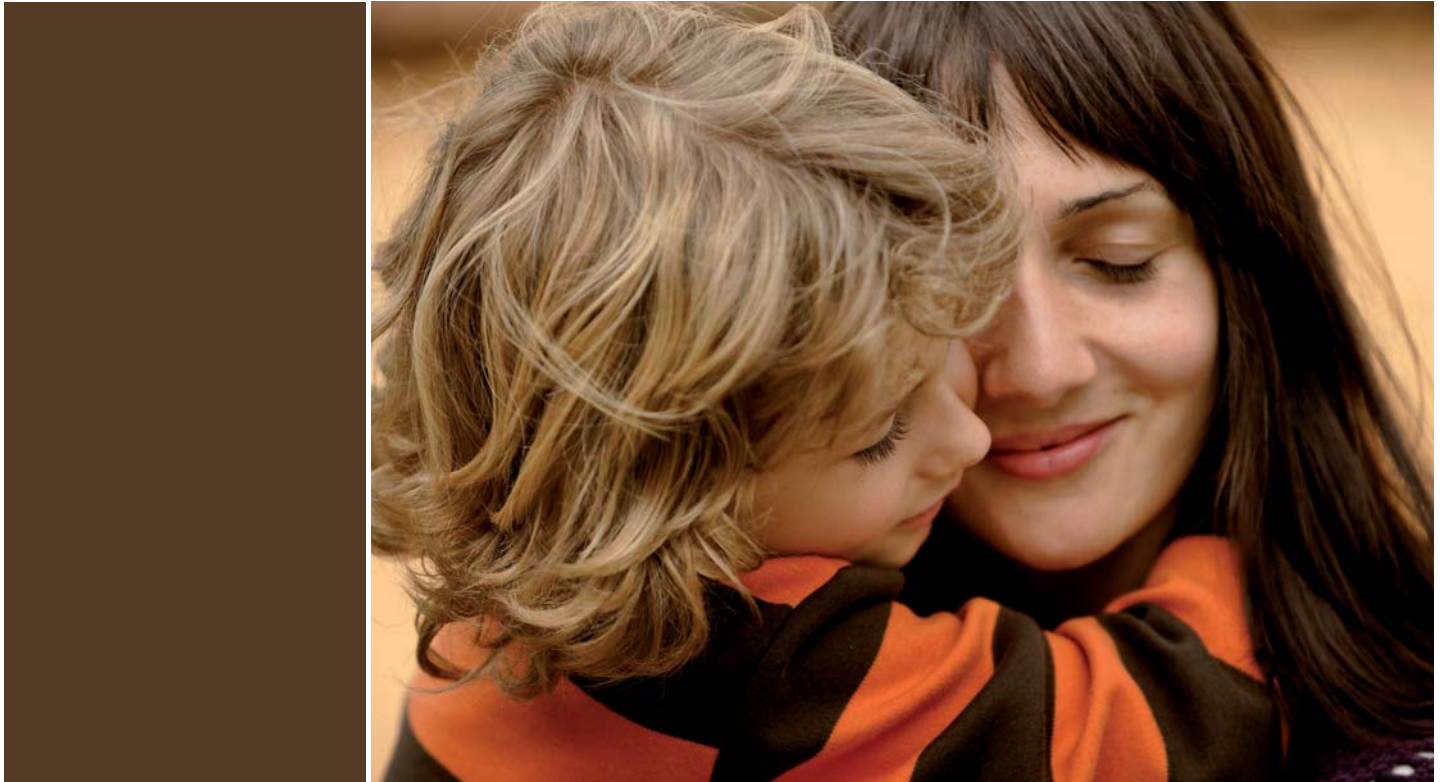
Medicina per l'adulto con fibrosi cistica. L'opinione di Giorgia e di un genitore

Bioetica

Ricerca: un tentativo fallito di collaborazione

Caleidoscopio

A CFTR potentiator in patients with CF and the G551D mutation - The predictive potential of the sweat chloride in CF patient with the G551D mutation



Innovazione e responsabilità, al servizio del paziente

Leader mondiale nell'area della salute, Novartis è fortemente impegnata nella ricerca e nello sviluppo di farmaci e soluzioni d'avanguardia per curare le malattie, ridurre il carico delle sofferenze e migliorare la qualità di vita delle persone. Con l'obiettivo prioritario di soddisfare i bisogni dei pazienti, rispettando le attese e i diritti di tutti i suoi

interlocutori, Novartis si adopera per gestire le proprie attività in modo sostenibile dal punto di vista sociale, ambientale ed economico. Attraverso il suo costante orientamento all'innovazione e il suo approccio responsabile alle esigenze della salute, Novartis è un punto di riferimento affidabile per milioni di persone, in Italia e nel mondo.

sommario



EDITORIALE..... Pag. 2

Registro Italiano Fibrosi Cistica: una gestione complessa

M.A. Stazi, M. Salvatore, V. Toccaceli, D. Taruscio, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Registro Italiano Fibrosi Cistica: le riflessioni di un clinico

V. Lucidi, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

OPINIONI.....Pag.5

A cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

CENTRI A CONFRONTO..... Pag. 7

Intermittenza e cronicità di *P. aeruginosa*, *S. aureus* meticillino-resistente ed *A. xylosoxidans*. Commenta i dati della tua casistica.

M. Leoni, P. Morelli, L. Minicucci - Genova

SAPER FARE.....Pag. 10

Handgrip test

M. Giuliari, C. Tartali - Verona

Saper comunicare. Analisi di un caso clinico: la comunicazione tra infermiere e paziente

R. Calà Lesina - Messina

CASI CLINICI.....Pag. 15

A cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

Caso 18

ICONOGRAFIA.....Pag. 16

BIOETICA.....Pag. 18

A cura di P. Funghi

Ricerca: un tentativo fallito di collaborazione

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 30

A cura di I. Lesmo

Quesiti in medicina narrativa: che cos'è, come si usa e quando si applica

CALEIDOSCOPIO.....Pag. 32

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

MEDICINA DELLE EVIDENZE.....Pag. 37

A cura di G. Vieni

Studi di comparazione di antibiotici inalatori utilizzati in fibrosi cistica: non inferiorità o superiorità (Parte I)

www.fc.....Pag. 39

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTE.....Pag. 41

L'immortalità del corpo e dell'anima (Parte II)

M. Conese, Università di Foggia

Un libro per medici e bambini. "Un dottore tutto matto sulla testa un gatto", di Federica Scrimin, Lint – Editoriale Scienza, Trieste, 2004

E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratclif

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Carlo Castellani

Consiglio Direttivo:

Natalia Cirilli, Diletta Innocenti,

Fabio Majo, Laura Minicucci,

Anna Oneta, Valeria Raia,

Donatello Salvatore.

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 Varalli, 1

20089 Valleambrosia di Rozzano MI,

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



EDITORIALE

Registro Italiano Fibrosi Cistica: una gestione complessa

Un registro di patologia è, per definizione, uno strumento epidemiologico in grado di garantire la registrazione continua ed esaustiva di dati relativi ad una determinata patologia, in una specifica area geografica, con l'obiettivo di migliorare le conoscenze sulla patologia stessa. La prerogativa essenziale di un registro è offrire possibilità di coniugare l'attività di routine, di censimento, validazione ed analisi del dato, con vere e proprie attività di ricerca nel settore biomedico ed epidemiologico. Va da sé, dunque, che solo quando questa potenzialità viene realizzata, sia concretamente possibile fare di un registro di patologia uno strumento fondamentale di sanità pubblica, in grado di contribuire fattivamente alla descrizione dello stato di salute di una popolazione e delle sue eventuali modificazioni, alla descrizione di fattori di rischio, nonché alla valutazione del rapporto tra azioni sanitarie intraprese e cambiamenti dello stato di salute della popolazione in esame.

Questo editoriale precede la pubblicazione del Rapporto 2010 del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC), primo rapporto ufficiale dopo un lungo silenzio che durava dal 2006, anno in cui fu pubblicato l'ultimo rapporto che riferiva dei dati 2004. È importante, in questo contesto, sottolineare che la raccolta, la validazione, e l'analisi dei dati oggi presenti nel RIFC sono state molto complesse, attività di difficilissima gestione, e non sempre il risultato ottenuto è stato quello che veniva auspicato da tutti coloro che hanno collaborato alla creazione di questo nuovo Registro.

Lo sforzo che ha visto coinvolte varie professionalità e fundamentalmente due compagini, quella composta dal mondo dei clinici e quella composta dal mondo degli epidemiologi e dei ricercatori in sanità pubblica, dobbiamo ammetterlo con estrema onestà intellettuale, non è stato uno sforzo premiato da pieno successo. Per essere in grado di affrontare, se si vorrà, con spirito rinnovato una possibile futura collaborazione, non si può, ora, non interrogarsi su cosa non abbia funzionato perfettamente. Pochi ma essenziali gli elementi tecnici, a nostro avviso, che possono essere chiamati in causa, primo tra tutti la mancanza di una perfetta quanto irrinunciabile standardizzazione del dato in immissione. Accanto a questo, un sistema di registrazione del dato che non è, e non era, nato per le finalità di un Registro di patologia. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), infatti, governa numerosi registri di patologia e ha sempre adottato software dedicati a questo scopo e non altri, perché altro non è possibile che venga adottato, pena la generazione di dati non sempre coerenti. È responsabilità nostra non averli fortemente pretesi all'inizio della collaborazione.

Altro elemento che avrebbe avuto bisogno di un avvio quasi immediato riguarda la "formazione" (sia essa in sede o a distanza) all'inserimento del dato, la cui sostenibilità ed il cui avvio non sono stati perseguiti in questi anni.

Siamo fermamente convinti che il rilancio del RIFC non possa più prescindere dalla adozione di un nuovo software che soddisfi in pieno le esigenze esclusive di un registro epidemiologico. Un software dedicato ed efficiente dovrebbe permettere la raccolta di un numero ristretto di variabili utili agli scopi di un registro e non estrapolazioni, a volte confondenti, di dati da una cartella clinica. La minaccia che ne deriva è, a noi operatori nel settore epidemiologico, ben nota e conosciuta con la sigla GIGO, cioè quella specie di mantra proveniente dal settore della Information Technology con cui negli anni '60 George Fuechsel, istruttore IBM, sosteneva "garbage in garbage out". Appare evidente l'entropia che si crea quando non esiste una standardizzazione e regole condivise chiare per l'inserimento. Molti dati mancanti e molti dati incoerenti hanno reso difficile il lavoro successivo, se non addirittura impossibile.

Riteniamo che adeguare uno strumento alle necessità (vedi, ad esempio, i necessari aggiornamenti che il software ad oggi impiegato richiederebbe annualmente per le mutazioni de novo o per la nomenclatura in generale) sia stato e sia ben più faticoso e dispendioso sotto diversi punti di vista che introdurre uno nuovo che garantisca, non ultima, anche la possibilità di inviare agevolmente i dati italiani al Registro Europeo, contribuendo alla realizzazione del processo di global data sharing.

Accanto ad elementi puramente tecnici, ne esistono altri di natura più generale che richiamano una forte attenzione. Durante il nostro percorso nel RIFC abbiamo sempre più ravvisato la necessità di stabilire una vera governance del Registro. L'accordo di collaborazione scientifica del 2009, che ha finora "regolato" i rapporti tra ISS e Centri, non è stato efficace nel produrla. Aver sentito la necessità di istituire un insieme di regole, funzioni e compiti nel RIFC, significa per noi aver creduto che queste attività avessero un potenziale conoscitivo importante, ma ancora molto da esplorare per produrre la ricchezza informativa che la comunità FC e la sanità pubblica in generale si aspettano.

Siamo fermamente convinti che regole chiare, ruoli condivisi e soprattutto una parità intellettuale tra le componenti impegnate nella realizzazione e mantenimento del Registro siano indispensabili per governarlo, sotto l'egida di una Istituzione pubblica che fa della sua "terzietà" un valore importante da tutelare. Ridefinire una governance significa poi ridefinire e distribuire con precisione e puntualità le responsabilità e i ruoli nella gestione dei dati, dai Centri FC al RIFC e viceversa. Da diversi anni l'Istituto Superiore di Sanità è sede di importanti registri nazionali di patologie e di malattie rare; la caratteristica che li connota è l'impostazione delle attività nella cornice di progetti di collaborazione scientifica. Riteniamo che il modello sia ampiamente adattabile anche al RIFC, ridefinendo, prime tra tutte, le finalità e le regole di accesso ai dati. Dati che, ricordiamo, sono tenuti



in custodia dal RIFC ma essenzialmente appartengono solo ai pazienti e, se si vuole, alla società più in generale.

Dal momento che nel nuovo statuto dell'ISS, pubblicato il 18 novembre scorso (G.U. n. 268), la gestione nazionale dei registri e delle sorveglianze è stata individuata come funzione istituzionale fondante e che questo comporterà per l'ISS un ruolo centrale nella gestione delle "sorveglianze routinarie" (programma CCM 2014 del Ministero della Salute), ci sembra che, oggi, la grande opportunità che verrebbe data al RIFC rischia di non realizzarsi. A questo, si aggiunga, inoltre, che sarebbero maturi i tempi per proporlo nella statistica ufficiale nazionale, entrando a far parte dei Progetti Nazionali del SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di alto valore per la statistica ufficiale nel settore della salute, di cui l'ISS è chiamato a farsi proponente.

Al di là di tutti gli aspetti di governance che possono e

debbono essere rivisitati, nessun registro, pensiamo, sia migliorabile e neppure sostenibile se non si rinnova la "fiducia" reciproca. Siamo tutti consapevoli che nei sistemi complessi in cui oggi siamo immersi, non esiste impresa che si possa realizzare senza *trust* e *commitment* autentici, presenti in ogni punto del percorso.

Maria Antonietta Stazi¹, Marco Salvatore², Virgilia Toccaceli¹, Domenica Taruscio²

¹ **Centro Nazionale Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma**

² **Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma**

(antonia.stazi@iss.it, marco.salvatore@iss.it, virgilia.)

EDITORIALE

Registro Italiano Fibrosi Cistica: le riflessioni di un clinico

Vorrei parlare di una storia vera, incoraggiante. Forse perché da decenni come clinico conosco l'importanza strategica del registro di malattia cronica, ho partecipato ai lunghi dibattiti nazionali, ho vissuto le varie riorganizzazioni delle raccolte dati dei pazienti FC, ho provato delusione, rammarico per risultati insufficienti. Sono certa però che come me, anche tutti gli altri 60 medici circa, che in Italia si occupano di FC, sentono finalmente più tangibile questo obiettivo. Per questo è inutile fare un nuovo elenco di desideri su quello che noi clinici ed i pazienti chiediamo ad un registro ma voglio raccontare in due parole ciò che è già realizzato per dare maggiore forza ed ottimismo a tutti noi

La Fondazione Fibrosi Cistica Nord Americana (Cystic Fibrosis Foundation-CFF) nasce nel 1953 dall'idea di genitori di bambini affetti da Fibrosi Cistica (FC). Sin dai primi anni della sua costituzione si era posta l'obiettivo del riconoscimento precoce della malattia FC e della necessità di sensibilizzare tutti gli specialisti in grado di curare le complicanze multiorgano espresse dalla malattia. Già nel 1960 stabiliva i primi criteri di accreditamento dei centri di cura che avevano anche l'incarico di sviluppare la ricerca clinica e di formare, educare le generazioni successive per la cura di tale patologia rara. I primi 2 Centri di cura della FC furono accreditati nel 1961, 30 nei successivi 4 anni e nel 1980 risultavano accreditati ben 115 Centri nord americani. L'anno 1966, data storica perché per la prima volta è stato attivato e realizzato il primo Registro nord americano sui dati epidemiologici e clinici dei pazienti: obiettivo principale verificare l'impatto dei differenti standard di cura sulla salute delle persone affette dalla malattia.

Con lo sviluppo tecnologico questo strumento è diventato un **web-enabled database**, conosciuto come Port CF ed è stato costituito un Network tra i vari stati nord americani con pubblicazione annuale dei risultati epidemiologici e l'obiettivo di studi longitudinali ed osservazionali.

Il Registro è diventato uno strumento essenziale che nel corso degli anni ha permesso l'identificazione dei fattori che condizionano la sopravvivenza dei pazienti ed altri importanti outcomes clinici dimostrati essere i target principali per realizzare strategie di **quality improvement (QI)** come la funzionalità polmonare, lo stato nutrizionale, la colonizzazione microbica polmonare e le sue riacutizzazioni, il diabete CF-correlato, l'aderenza alle terapie e lo stato socio-economico.

Dal 1999 l'analisi statistica centralizzata degli outcomes del Registro dei Pazienti nord americani sviluppava studi di controlli comparativi tra i diversi centri dimostrando in particolare una diversa sopravvivenza tra i centri pur in presenza di stessi standard di cura (una sopravvivenza in 7 centri maggiore di 6,5 anni rispetto agli altri negli anni 1990-2001!). Per tale motivo la leadership della CFF si pose l'obiettivo di ricercare la causa alla base di questa differenza affinché potesse essere offerta a tutti i pazienti la stessa qualità nelle cure in ogni centro di fibrosi cistica accreditato in America (**Care Center Network**).

Di anno in anno, in base ai risultati emergenti dai dati del **Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry-CFFPR**,



sono stati definiti i nuovi obiettivi e le strategie per realizzarli anche attraverso l'identificazione ed il riconoscimento dei modelli di cura migliori e il coinvolgimento dei pazienti CF e delle loro famiglie nello sforzo necessario a realizzare la QI.

E' evidente che all'inizio ci siano state delle diffidenze e difese da parte di medici ed altri membri del team di cura sui risultati emergenti dal Registro clinico di malattia. "Come si può credere, dopo tutti gli sforzi quotidiani, che il centro in cui lavoro non abbia i migliori outcomes?" Ma in questo percorso, fondamentale è stato il ruolo della CFF, il suo modello di accompagnamento, insegnamento e soprattutto aiuto per il raggiungimento progressivo del QI. La trasparenza dei dati da parte del Registro, l'aiuto nell'identificare le aree critiche di un centro di cura, il sostegno a medici e pazienti e loro famiglie sono state la chiave per il cambiamento di una cultura sanitaria.

Sembra facile: in fondo l'obiettivo comune è una migliore qualità e durata di vita per le persone affette da questa malattia. Questa lunga storia (quasi 50 anni!) dimostra che non è sufficiente sviluppare e diffondere gli standard clinici di cura ma sono necessarie strategie pratiche ed opportunità per ben applicare le procedure. Possiamo usare il "learning and leadership collaboratives-LLCs", il "benchmarking" oppure le "evidence-based care guidelines" ma l'aspetto essenziale è che tutte queste strategie nascono da opportunità evidenziate dalla ricerca e dalla pratica clinica di ogni giorno con la collaborazione e condivisione dei pazienti FC e delle loro famiglie sulle strategie e processi di cura.

Ognuno di noi sa che dai Registri clinici di malattia si può ricavare anche di più perché il progresso scientifico ci chiede

questo (ad Atlanta in una sessione sono state presentate le strategie per il prossimo sviluppo del Registro Nord Americano). E' un dovere etico verso i nostri pazienti.

C'è bisogno però di uno strumento anche tecnicamente idoneo, facilmente accessibile e progressivamente migliorabile senza oneri aggiuntivi. La raccolta dati deve essere svolta in spazi e tempi adeguati e non può essere più condizionata alla sensibilità del singolo medico ma entrare nella cultura e metodologia nazionale. Le persone incaricate in ogni centro di cura devono essere informate e competenti. Tutto questo richiede risorse. L'Italia è stata una delle prime nazioni europee ad attivare il registro di malattia FC negli anni 80, grazie alla Professoressa Giunta ed alla sua visione del futuro. Ho voluto riportare strategie, obiettivi raggiunti, criticità e potenzialità di un registro di malattia, informazioni riportate dalla letteratura internazionale ma vorrei ricordare un piccolo convegno a Milano nel giugno 2004 in cui si discuteva come realizzare gli stessi obiettivi del Registro Nord Americano. Non sapevamo che di lì a poco anche l'Istituto di Biometria e Statistica dell'Università di Milano avrebbe dovuto chiudere il nostro Registro a causa di nuove direttive nazionali. Per ultimo, per sensibilizzare i più nazionalisti: in una lettura all'ERS 2014 (European Respiratory Society) sull'argomento Registri di malattia a livello europeo, l'Italia veniva catalogata in fascia "C" insieme ad alcune nazioni dell'est Europa.

Vincenzina Lucidi, medico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
(lucidi@opbg.net)



MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

La SIFC ha previsto in questo triennio di predisporre per la comunità FC italiana un indirizzo generale sull'organizzazione dell'assistenza agli adulti. Già nei 5 anni passati vi sono state più occasioni per analizzare e riflettere sulle esperienze di alcuni Centri: queste esperienze, molto eterogenee tra di loro, hanno alla base strategie e scelte diverse, che riflettono convinzioni ma anche un framework e spinte locali specifiche. Crediamo che le ipotesi organizzative debbano confrontarsi molto con i vissuti, le esperienze e le ragioni degli adulti con fibrosi cistica e dei loro familiari. Per queste ragioni, abbiamo pensato utile raccogliere in questo e nei prossimi numeri della rivista, le loro opinioni e le loro storie, con lo scopo di rendere il dibattito su questo tema a più voci.

Giorgia, adulto

Sono Giorgia una paziente con Fibrosi Cistica. Mi è stato chiesto di dare una mia opinione da paziente in merito alla gestione degli adulti in quanto le esigenze nel corso degli anni sono cambiate.

La FC infatti era nata come una malattia pediatrica, ora invece le aspettative di vita sono aumentate ma con loro anche le problematiche.

Proprio per questo motivo credo sia necessaria una preparazione da parte dei medici che ci seguono diversa da qualche tempo fa. Molti sono nati come pediatri e hanno imparato a gestire questa patologia negli adulti acquisendo le conoscenze man mano che esse insorgevano.

In questo momento inizierei ad integrare i pediatri FC con medici già preparati ad affrontare la patologia nel paziente adulto. Personalmente mi trovo molto bene con il medico che mi segue, nonostante sia un pediatra, e farei fatica ad accettare un passaggio obbligato. Preferirei avere la possibilità di scegliere da chi farmi seguire, nel caso non si crei un giusto feeling con il nuovo professionista.

Trovo invece indispensabile la collaborazione da parte dei medici FC con delle figure specializzate quali ad esempio diabetologo, dietista, ginecologo ed andrologo ma anche epatologo, reumatologo, nefrologo e psicologo, preparandole ad avere una visione adeguata nel campo della FC. Questo sarebbe utile anche in ambito diagnostico come ad esempio laboratorio e radiologia.

Oltre alla preparazione doverosa in ambito tecnico sarebbe utile poter preparare queste figure anche sul modo di rapportarsi con noi pazienti cronici. Spesso infatti queste figure con cui ho avuto a che fare si sono rivelate completamente inadeguate sia nel modo di confrontarsi con un paziente cronico, sia in campo medico perché cercavano di gestire la patologia non tenendo conto della presenza della FC. Quando queste figure si sono lasciate guidare dal

nostro medico FC hanno imparato a conoscerci meglio e a seguirci con maggior consapevolezza, anche se la mancanza di una preparazione specifica non permetteva una gestione pienamente adeguata. Nella mia esperienza ho avuto a che fare anche con un medico pneumologo, ma anche in questo caso ho notato nonostante la buona volontà una scarsa conoscenza iniziale di tutti gli aspetti della nostra patologia.

Per quanto riguarda la struttura dove seguire adulti e bambini devo dire che sento, come molti altri pazienti, la forte preoccupazione della scarsità di personale, di posti letto e di ambienti adeguati più che il problema della divisione. Ad ogni modo dal mio punto di vista sarei contraria nel dividere completamente le due strutture come a Torino o Napoli. Preferirei una separazione dei due ambienti all'interno dello stesso reparto, in modo che ci sia un senso di continuità e non un netto cambiamento che per il paziente potrebbe risultare traumatico in quanto ci affezioniamo molto alle figure che ci seguono e ci conoscono. Rompere questa armonia e questo equilibrio soprattutto in un'età particolare come l'adolescenza potrebbe essere negativo. Per noi avere dei punti di riferimento su cui affidarci ha un grandissimo valore psicologico e di conseguenza fisico.

Ho parlato di questo argomento anche con alcuni ragazzi seguiti a Napoli e Torino che hanno vissuto con difficoltà il cambiamento in strutture nettamente separate. Mantenere gli ambienti vicini secondo me avrebbe il notevole vantaggio di poter fare un passaggio molto graduale seguendo le tempistiche di adattamento che da paziente a paziente possono cambiare. Facendo così avremmo anche la possibilità di farci seguire dalle figure che già conosciamo qualora non si riesca ad instaurare un buon legame con i nuovi professionisti. Questo risulterebbe poco praticabile se i due ambienti fossero distanti tra loro.

Un altro vantaggio nel tenere i due settori vicini è che nei ricoveri ho avuto la possibilità di vedere fin dai primi anni chi stava molto peggio di me. Questo mi ha aiutata perché

di anno in anno la mia maturità cambiava e mi rendevo conto gradualmente sia della gravità della malattia ma anche come chi era passato prima di me aveva affrontato determinati problemi che in quel momento mi sembravano insuperabili. Guardando gli adulti spesso positivi e grintosi nonostante fossero appesi per un filo alla vita mi ha dato forza e determinazione: primo per impegnarmi con le terapie per arrivare il più tardi possibile a quello stadio e secondo perché se riuscivano a ridere e scherzare loro su tematiche anche forti ci sarei dovuta riuscire pure io. Spesso sono stati proprio gli adulti ad avermi aiutata ad accettare molte cose. Al contrario vedere improvvisamente in un'età adolescenziale chi stava peggio mi avrebbe particolarmente turbata.

In ogni caso sia per i pazienti più piccoli che per gli adulti creare un rapporto di intesa e fiducia è fondamentale. Il paziente deve sentirsi a casa e deve vivere l'ambiente ospedaliero il più serenamente possibile. Deve sentirsi libero di esprimere dubbi e paure e si deve sentire compreso. Deve sentirsi curato nel migliore dei modi e mai sentirsi abbandonato. Soprattutto nell'età adulta deve decidere insieme al medico cosa sia meglio per sé, senza sentire le cure come imposizioni. Da non dimenticare la continuità nell'essere seguiti dalle stesse persone per quanto sia possibile.

Genitore

Quando un po' di tempo fa mi è stata proposto di sottopormi a quest'intervista ho provato, al momento, un po' di perplessità, seguita da un senso di rifiuto. Perché mi vengono a chiedere un'opinione su un'ipotesi che non mi è mai passata per la mente? F. è contenta di essere seguita dall'attuale e singolo medico, nonostante sia un pediatra, e io pure!

Mia figlia F. attualmente ha 20 anni e, da una decina d'anni, è seguita da un medico di un Centro di Supporto, presso il reparto di Pediatria. Ci troviamo molto bene e, fino ad ora, non abbiamo mai ipotizzato né desiderato una soluzione diversa. Alla nascita è stata presa in carico dal Centro Fibrosi Cistica della Regione dove risiedo. Pur avendo incontrato del personale medico e non, molto competente e disponibile, nei primi anni ci sono state delle difficoltà. Il suo quadro clinico, sin dall'inizio, non era dei migliori. Si rendevano necessari parecchi contatti e visite presso il Centro Regionale e il fatto di interloquire con medici diversi creava stress, fatica, disorientamento e, a volte, dei malintesi. Dopo qualche anno è stata presa sotto l'ala di un solo medico e le cose sono andate decisamente meglio. Ci sentivamo più tutelati, ma non era solo una sensazione. Successivamente qualcuno ci parlò di un Centro di Supporto istituito nella nostra Regione, decisamente più vicino a casa nostra. Incuriositi, abbiamo contattato il medico pediatra di riferimento ed è stato amore a prima vista, per mia figlia, ma anche per noi genitori: competente e dotato di grande empatia e capacità relazionale. Inoltre i ricoveri, ultimamente più frequenti, F. li ha fatti quasi sempre presso il Centro di Supporto, dove ci sono due stanze riservate ai pazienti con Fibrosi Cistica. È una dimensione accogliente, quasi familiare. Questa richiesta, inoltre, mi ha colta di sorpresa per un altro motivo: F. è da poco uscita dall'età pediatrica e ancora non riesco a immaginare, o forse non voglio, la moltitudine di altri problemi che ci troveremo ad affrontare in futuro.

La notte ho tenuto con me questi pensieri e, al risveglio, qualcosa si era modificato, come se la mente si fosse aperta ad altre possibilità. Superato il timore iniziale per l'intervista ho cercato di operare un certo distacco dal caso personale. Mi sono affacciata a un sogno nuovo, atto indispensabile per la realizzazione di ogni nuovo progetto. La Fibrosi Cistica è una malattia molto complessa. Nel bambino i sintomi sono spesso limitati, circoscritti, a volte non manifesti. Ma via via che il bambino diventa adulto, con buone probabilità, la malattia arriva a coinvolgere tutti gli organi e le più svariate parti del corpo. A questo contribuisce l'abuso di farmaci che necessariamente vengono utilizzati. Pertanto, si rende sempre più necessario l'intervento di vari specialisti. Il corpo è un'entità molto complessa ma ogni parte è collegata all'altra: il deficit di una, spesso, si ripercuote sull'altra con la quale, apparentemente, sembra non aver nulla a che fare. Per questo penso che il medico dovrebbe essere un tuttologo. Ma questa è un'utopia: una persona non può conoscere tutto. Tuttavia un'equipe potrebbe tenere insieme tutte le specializzazioni, a formare così un grande ed efficiente organismo. Le competenze di un soggetto potrebbero pervadere quelle dell'altro, ampliando le reciproche conoscenze e aumentando l'efficacia delle cure. Ingredienti indispensabili: comunicazione, cooperazione, collaborazione, obiettivi comuni e una certa dose di umiltà. Quindi, a malincuore, penso che si renda necessaria, ad un certo punto, una dimensione per l'adulto diversa da quella per il bambino. A malincuore, sottolineo, perché siamo molto legate a questa "piccola famiglia", competente e ben organizzata. Ma la vita è in continua evoluzione e questo è un dato di fatto.

Cosa del centro pediatrico è irrinunciabile? Personalmente ho sperimentato una grande carica umana e relazionale che non dovrebbe venir meno in una struttura per adulti. Questo vale per tutti gli ambiti in cui si lavora con le persone, ma ancor di più quando il cammino di un uomo è accompagnato da una patologia cronica, che condiziona e limita la vita sotto tutti i suoi aspetti. È essenziale, inoltre, avere un medico di riferimento che impari a conoscere la persona e a instaurare con lei un rapporto di fiducia e collaborazione, supportato però da un'equipe con le più svariate competenze, comprese altre figure che si occupino di prevenzione. Uno stile di vita sano è fondamentale per un miglior andamento della malattia (educazione alimentare, attività fisica, equilibrio della mente). Oggi c'è un mondo ormai che si muove in questa direzione, a volte forse anche troppo. Tutti sanno tutto e hanno mille indicazioni da dare a riguardo, alimentando un mercato molto redditizio. Ma anche in questi campi ci sono persone serie e competenti. Equilibrare la mente significa anche imparare a gestire gli eventi traumatici in modo positivo, riorganizzando la propria vita al meglio. Con una patologia così complessa non è cosa semplice. Per questo motivo è indispensabile valorizzare la figura dello psicologo, che dovrebbe prendere contatto col paziente sin dalla più tenera età, affinché esso non si trovi, da adolescente o da adulto, a rifiutare questo tipo di relazione, molto spesso necessaria per chi vive immerso in una tale complessità, aggiungendo così problemi su problemi. Si creerebbe così un beneficio di tipo sistemico, in quanto, l'intervento dello psicologo gioverebbe anche ai genitori che, spesso, si trovano impreparati e a disporre di pochi strumenti per aiutare un ragazzo con una malattia cronica, a sviluppare al meglio le capacità indispensabili per fronteggiarla.

CENTRI A CONFRONTO



Considera chi nella tua casistica ha almeno 4 colture espettorato/anno nel 2010 o 2011 o 2012 e suddividila nelle seguenti fasce di età: 0-6 anni, 6-12 anni, 12-18 anni, 18-24 anni, 24-30 anni, > 30 anni, indicandone la numerosità. Considera che l'intermittenza e la cronicità di presenza di un battere è rispettivamente una positività $\leq 50\%$ e $> 50\%$ rispetto al totale delle colture di quell'anno. Descrivi per ciascuna fascia di età il numero e/o la percentuale di pazienti con intermittenza e cronicità di *Pseudomonas aeruginosa*, di *Stafilococco aureus* meticillino-resistente e di *A. xylosoxidans*. Inoltre per ciascuno di questi batteri e nell'anno considerato, indica la frequenza di prima/nuova infezione secondo i seguenti due criteri: a) positività dopo 3 colture negative; b) positività dopo 2 anni di colture negative. Commenta i dati della tua casistica.

È noto come la colonizzazione polmonare dei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) vari con l'età. Fin dai primi mesi di vita è possibile documentare la presenza di *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, ma possono essere presenti anche *Streptococcus pneumoniae* e *Enterobacteriaceae*. Successivamente si isolano dalle vie aeree batteri che appartengono ai gram negativi non fermentanti quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans* (Ax), *Burkholderia cepacia* complex. *P. aeruginosa* (PA) è il germe che colonizza più frequentemente le vie aeree dei pazienti FC, con una prevalenza riportata nelle diverse casistiche dell'80% nei pazienti di età superiore ai 18 anni. Per quanto riguarda i batteri gram positivi è stato segnalato un aumento delle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), sia dei ceppi acquisiti in ambito ospedaliero che dei ceppi acquisiti in ambito comunitario. La prevalenza delle infezioni da MRSA nel registro nordamericano è del 20-25% circa.

Non potendo impedire la colonizzazione batterica legata all'incontro occasionale con questi germi, molti dei quali fanno parte del nostro usuale habitat, gli sforzi debbono essere rivolti ad individuare quanto prima la colonizzazione da parte di alcuni patogeni (ad es: PA), per i quali è possibile la eradicazione, e a mettere in atto procedure per prevenire le infezioni crociate all'interno dei singoli centri di cura. In caso di prima colonizzazione da PA presso il nostro Centro viene utilizzato il seguente schema di terapia eradicante: Colimicina: 1.000.000 – 2.000.000 U (a seconda dell'età e del peso del paziente e del tipo di Colimicina utilizzato) due volte al giorno per via aereosolica per tre mesi + ciprofloxacina, alla dose di 30 mg/kg/die in due somministrazioni per os per quattro settimane.

Alla ricomparsa del germe, sulla base dell'età del paziente e/o delle condizioni cliniche, viene ripetuto il ciclo antibiotico di eradicazione come descritto o viene effettuato ciclo antibiotico e.v. con Piperacillina/Tazobactam (400 mg/Kg/die riferito alla Piperacillina) + Amikacina 20-30 mg/kg/die. Per quanto riguarda la terapia antibiotica al primo isolamento di MRSA e AX la terapia viene iniziata solo all'occorrenza se il paziente è sintomatico.

La casistica da noi considerata nel 2012 comprende 116 pazienti per i quali disponiamo di almeno 4 colture di materiale biologico proveniente dalle vie respiratorie effettuate nell'anno 2012. Questa casistica comprende il 53% dei pazienti in carico presso il nostro Centro. Sono stati esclusi i soggetti sottoposti a trapianto polmonare, le diagnosi dubbie o con diagnosi di patologia CFTR-correlata. La casistica è distribuita secondo le seguenti fasce d'età:

Anni	0 – 5,9	6 – 11,9	12 – 17,9	18 – 23,9	24 – 29,9	> 30
N°	20	20	23	13	9	31

Tabella I. Prevalenza di *P. aeruginosa* (PA) con caratteristiche di cronicità (positività in $> 50\%$ delle colture del 2012) e intermittenza (positività in $\leq 50\%$ delle colture del 2012) nelle diverse fasce d'età. Sono riportati il numero di pazienti positivi e la loro percentuale tra parentesi.

	0 – 5,9	6 – 11,9	12 – 17,9	18 – 23,9	24 – 29,9	> 30	Totale
Cronico	0	4 (20)	6 (26)	3 (23)	5 (55)	20 (65)	38 (33)
Intermittente	6 (30)	4 (20)	7 (30)	4 (31)	0	3 (10)	24 (21)
	6 (30)	8 (40)	13 (56)	7 (54)	5 (55)	23 (75)	62 (54)

La percentuale di pazienti con infezione cronica da PA cresce con il crescere dell'età, ad eccezione della fascia di età compresa tra 18 e 23,9 anni, la cui percentuale, risentendo forse del limitato numero di pazienti che hanno effettuato 4 culture nel 2012, è inferiore alla classe di età precedente.

Tabella 2. Prima/nuova colonizzazione da parte di *P. aeruginosa* (PA), definita come: A) positività dopo 3 colture negative; B) positività dopo 2 anni di colture negative. I pazienti sono suddivisi per classi di età ed i dati si riferiscono all'anno 2012. Sono riportati il numero di pazienti positivi per prima/nuova colonizzazione e la loro percentuale tra parentesi.

	0 – 5,9	6 – 11,9	12 – 17,9	18 – 23,9	24 – 29,9	> 30	Totale
Definizione A	6 (30)	1 (5)	6 (26)	4 (31)	1 (11)	1 (3)	19 (16)
Definizione B	4 (20)	1 (5)	1 (4)	3 (23)	1 (11)	1 (3)	11 (9)

La percentuale di prime/nuove colonizzazioni con la definizione A è più alta in quasi tutte le classi di età rispetto alla percentuale calcolata applicando la definizione B. La definizione B è più restrittiva, richiedendo che la positività all'isolamento di PA si realizzi dopo 2 anni di colture negative (vera eradicazione?). La percentuale più alta di prime colonizzazioni, però, sia con la definizione A sia con la definizione B si ha nella classe di età di 18 - 23,9 anni (31% e 23%).

Tabella 3. Prevalenza di MRSA con caratteristiche di cronicità (positività in > 50 % delle colture del 2012) e intermittenza (positività in ≤ 50 % delle colture del 2012) nelle diverse fasce d'età. Sono riportati il numero di pazienti positivi e la loro percentuale tra parentesi.

	0 – 5,9	6 – 11,9	12 – 17,9	18 – 23,9	24 – 29,9	> 30	Totale
Cronico	1 (5)	0	1 (4)	0	0	4 (13)	6 (5)
Intermittente	1 (5)	1 (5)	5 (22)	2 (15)	0	1 (3)	10 (9)
	2 (10)	1 (5)	6 (26)	2 (15)	0	5 (16)	16 (14)

A differenza di quanto avviene per PA non c'è tendenza alla crescita con l'età della prevalenza di infezione intermittente o cronica. Il maggior numero di pazienti con infezione cronica si ha nella classe di età >30 anni (13%), mentre per quanto riguarda l'infezione intermittente la percentuale più alta si ha nella classe di età > 12-17,9 (22%). Il numero di pazienti infettati in modo intermittente è maggiore di quelli infettati cronicamente (9% e 5% rispettivamente). Considerando la percentuale totale, comprensiva dei soggetti con infezione cronica ed intermittente da MRSA, si arriva al 14%, a fronte di una prevalenza di MRSA del 26,5%, riportata dal registro della CFF nel 2012.

Tabella 4. Prima/nuova colonizzazione da parte di MRSA, definita come: A) positività dopo 3 colture negative; B) positività dopo 2 anni di colture negative. I pazienti sono suddivisi per classi di età ed i dati si riferiscono all'anno 2012. Sono riportati il numero di pazienti positivi per prima/nuova colonizzazione e la loro percentuale tra parentesi.

	0 – 5,9	6 – 11,9	12 – 17,9	18 – 23,9	24 – 29,9	> 30	Totale
Definizione A	0	0	6 (26)	2 (15)	0	1 (3)	9 (8)
Definizione B	0	0	5 (22)	2 (15)	0	1 (3)	9 (8)

La percentuale di prime/nuove colonizzazioni da MRSA è analoga considerando i due tipi di definizione e la più alta percentuale si ha nella classe di età 12-17,9 anni. Si noti che non si evidenziano prime/nuove colonizzazioni per le classi dei bambini più piccoli usando entrambe le definizioni.

Tabella 5. Prevalenza di *A. xylosoxidans* (Ax) con caratteristiche di cronicità (positività in > 50 % delle colture del 2012) e intermittenza (positività in ≤ 50 % delle colture del 2012) nelle diverse fasce d'età. Sono riportati il numero di pazienti positivi e la loro percentuale tra parentesi.

	0 – 5,9	6 – 11,9	12 – 17,9	18 – 23,9	24 – 29,9	> 30	Totale
Cronico	0	0	0	1 (4)	1 (11)	3 (10)	5 (4)
Intermittente	2 (10)	0	3 (13)	0	2 (22)	4 (13)	11 (9)
	2 (10)	0	3 (13)	1 (4)	3 (33)	7 (23)	16 (14)

La percentuale più alta di pazienti con infezione cronica da Ax si ha nelle fasce di età maggiori di 24 anni; la percentuale d'infezione intermittente ha un andamento associato all'età in misura minore, anche se raggiunge la sua prevalenza massima nella fascia 24 - 29,9 (22%).

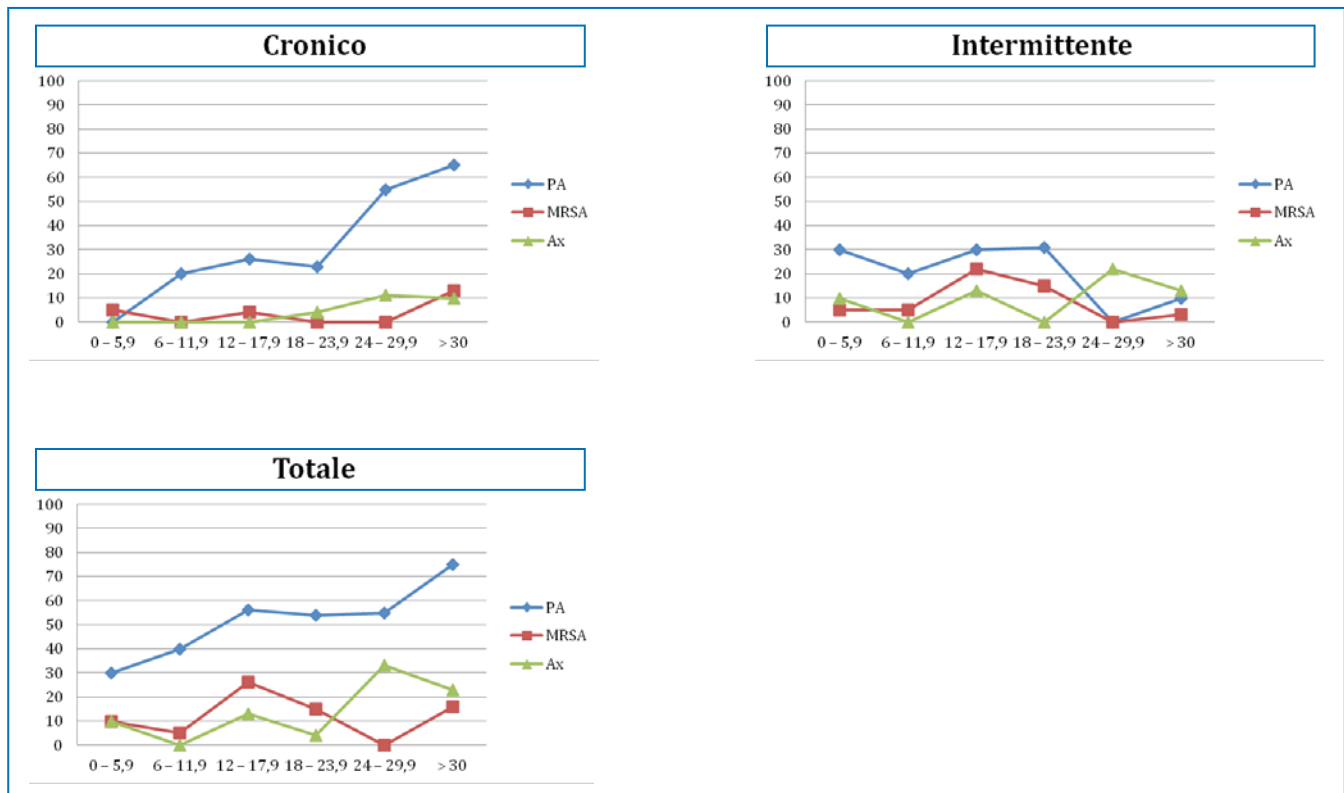


Tabella 6. Prima/nuova colonizzazione da parte di *A. xylosoxidans* (Ax), definita come: A) positività dopo 3 colture negative; B) positività dopo 2 anni di colture negative. I pazienti sono suddivisi per classi di età ed i dati si riferiscono all'anno 2012. Sono riportati il numero di pazienti positivi per prima/nuova colonizzazione e la loro percentuale tra parentesi.

	0 – 5,9	6 – 11,9	12 – 17,9	18 – 23,9	24 – 29,9	> 30	Totale
Definizione A	2 (10)	0	3 (13)	0	1 (11)	4 (13)	10 (9)
Definizione B	2 (10)	0	2 (9)	0	0	2 (6)	6 (5)

La prima/nuova colonizzazione da Ax non ha un andamento correlato all'età. Il criterio A evidenzia un numero maggiore di pazienti rispetto al criterio B.

La Figura riassume i dati relativi alla prevalenza di infezione cronica ed intermittente di PA, MRSA e Ax nelle diverse fasce di età considerate:



Massimiliano Leoni, Patrizia Morelli, Laura Minicucci
 Centro Fibrosi Cistica, Istituto G. Gaslini, Genova
 (lauraminicucci@ospedale-gaslini.ge.it)



SAPER FARE

a cura di: R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

HANDGRIP TEST

DEFINIZIONE

L'handgrip test (dall'inglese hand = mano e grip = presa), misura la forza dei muscoli della prensione.

BASI E FINALIZZAZIONE DELLA PROCEDURA

I soggetti con malattia respiratoria cronica (BPCO e FC) possono presentare, anche nel caso di malattia lieve o moderata, una riduzione della forza dei muscoli scheletrici [1-5].

Poiché la forza muscolare correla con la tolleranza allo sforzo, la dispnea, lo stato nutrizionale la qualità di vita e la prognosi [2-7], risulta importante poter disporre di strumenti valutativi allo scopo di:

- Identificare e quantificare il problema;
- Ottenere informazioni che consentano di mettere in atto strategie terapeutiche (interventi nutrizionali, programmi di allenamento);
- Poter disporre di un ulteriore parametro clinico di gravità della malattia, utile per un inquadramento generale del paziente.

Uno dei metodi che possono essere impiegati per valutare la forza muscolare è l'uso di dinamometri manuali. Il più diffuso misura la forza dei muscoli della prensione (handgrip). Esso presenta diversi vantaggi: è semplice, poco costoso ed è in grado di misurare la forza in modo accurato e riproducibile, in soggetti adulti e pediatrici, a partire dai 4 anni [8-10]. E' inoltre stato dimostrato che la forza della prensione correla con la forza di altri gruppi muscolari e quindi misurare l'handgrip fornisce indicazioni in merito alla forza globale di un individuo [1].

INDICAZIONI

Il test è indicato nel caso in cui sia necessario:

- Misurare lo stato funzionale
- Misurare lo stato nutrizionale
- Misurare la risposta ad un trattamento: pre- e post-intervento riabilitativo e/o nutrizionale, pre- e post-trapianto polmonare
- Monitorare la gravità del quadro clinico

CONTROINDICAZIONI

- Fratture all'arto superiore
- Lesioni tendinee all'arto superiore
- Interventi chirurgici alla mano nei precedenti 3 mesi
- Gravi disturbi nervosi periferici, vascolari o osteo-mio-articolari all'arto superiore

MATERIALI E STRUMENTI

• **Dinamometro manuale.**

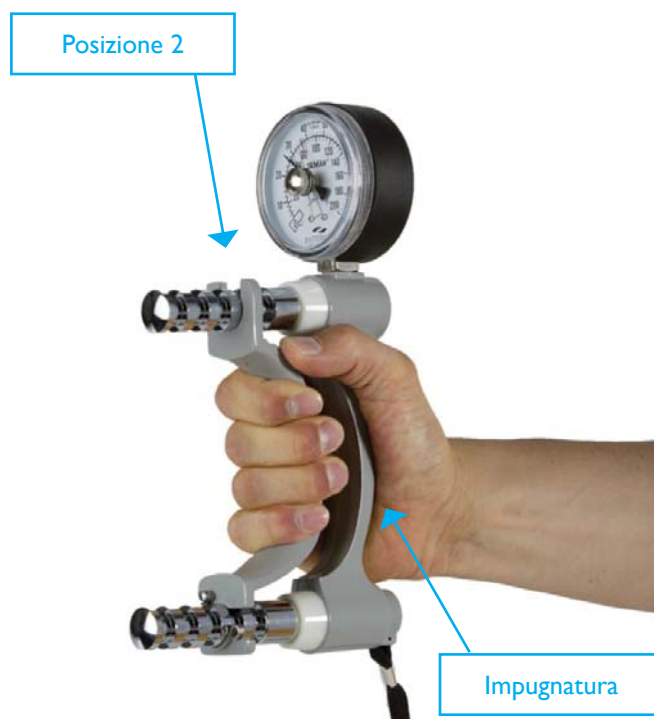
Tra i vari modelli disponibili, il **Jamar Hydraulic Hand Dynamometer** (Lafayette Instrument Company, USA) è considerato il *gold standard* per l'handgrip test [12-14]. Si tratta di uno strumento piccolo, portatile e relativamente leggero (0,68 Kg). E' composto da un misuratore idraulico, un'impugnatura regolabile sulla base della dimensione della mano (5 posizioni possibili), un display che indica in Kg e in libbre il picco di forza raggiunto durante la prova (**Figura 1**).

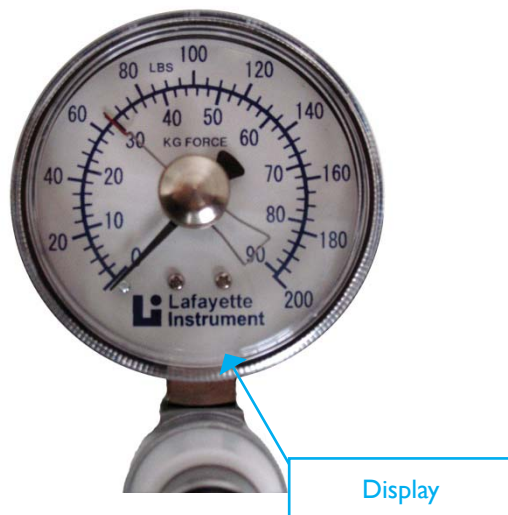
Sul display sono presenti 2 aghi: uno si sposta in relazione alla forza espressa dal soggetto, l'altro mantiene la posizione di massima forza raggiunta per facilitare la lettura del valore. E' necessaria una forza di circa 3 kg per mettere in movimento l'ago, elemento che potrebbe renderne inappropriato l'utilizzo per pazienti molto deboli.

Si raccomanda la calibrazione regolare dello strumento, annuale o con maggior frequenza se usato di routine nella pratica quotidiana.

- **Sedia senza braccioli.** E' importante che l'altezza della sedia permetta un buon appoggio dei piedi al pavimento.

Figura 1. Dinamometro manuale Jamar





COSTI DEI MATERIALI PER LA PROCEDURA

Il dinamometro Jamar ha un costo di circa 150 – 200 €.

ABILITÀ DEL PERSONALE DEDICATO

Non vi sono molti studi in merito. Sembra, tuttavia, che non vi siano importanti differenze inter-valutatore se il protocollo adottato è lo stesso. Si consiglia di istruire l'esaminatore prima di effettuare la misurazione.

DURATA COMPLESSIVA DELLA PROCEDURA

Sono necessari circa 5 minuti.

MODALITÀ

POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE

E' importante standardizzare la posizione del paziente, al fine di rendere confrontabili le misurazioni tra soggetti diversi, e dello stesso soggetto nel tempo. E' infatti stato dimostrato che variando la posizione si ottengono valori diversi di forza muscolare [9]. Nella presente procedura è stata scelta la postura proposta dalla "American Society of Hand Therapists" (ASHT) [13], Figura 2:

1. Far sedere il paziente in una posizione comoda, con i piedi ben appoggiati al pavimento.
2. Spalla addotta e in rotazione neutra.
3. Gomito flesso a 90 gradi.
4. Avambraccio in posizione neutra di prono-supinazione
5. Polso in posizione neutra o in dorsiflessione max di 30°.
6. Mano in deviazione ulnare tra 0°-15°.



Figura 2. Posizione del soggetto durante l'handgrip test

ISTRUZIONI AL PAZIENTE ED ESECUZIONE DEL TEST

- L'esaminatore dimostra al paziente come impugnare lo strumento e gli si rivolge come segue: "vorrei che lei tenesse lo strumento in questo modo e che effettuasse una presa quanto più forte possibile".
- Dopo la dimostrazione, si consegna il dinamometro al paziente che si posiziona come descritto sopra. La mano dominante impugna il dinamometro. L'impugnatura suggerita per eseguire la manovra è quella in cui lo strumento è impostato sul secondo spazio (posizione 2), dei 5 consentiti.
- L'esaminatore chiede: "è pronto?" ... "Prema più forte che puoi!". Appena il soggetto inizia la manovra, l'esaminatore lo sprona verbalmente: "più forte!, più forte! ... rilassi".
- Ogni test deve essere ripetuto per 3 volte; l'esaminatore si occupa di azzerare lo strumento dopo ogni manovra, ruotando l'ago in senso antiorario tramite la ghiera posizionata al centro del manometro.
- Le 3 prove vanno intervallate l'una dall'altra da almeno 10-20 secondi per evitare gli effetti negativi dell'affaticamento muscolare.
- I 3 valori vengono annotati, va considerato solo quello maggiore.

MONITORAGGIO DURANTE LA PROCEDURA

È necessario assicurarsi che per ogni test, il soggetto eserciti per una sola volta la maggior forza possibile. Durante il test è importante monitorare che il soggetto mantenga la posizione corretta, in caso contrario il test va interrotto e ripetuto dopo aver ripreso la posizione corretta. Se nel corso del test compare dolore si consiglia di interromperlo e di ripeterlo in un altro giorno.

ASPETTI INTERPRETATIVI

In relazione alle indicazioni del test, ci possono essere diverse modalità di lettura dei risultati.

- Per una valutazione funzionale si confrontano i valori di forza ottenuti con gli standard di riferimento per la popolazione sana. Sono stati pubblicati valori di riferimento per differenti popolazioni, distinti per età e sesso [15-16]. Nella tabella 1 sono riportati i più recenti standard di riferimento, relativi alla popolazione adulta.

La letteratura riporta degli standard anche per la popolazione pediatrica, ma vi è un numero più limitato di studi in merito [19].

Tabella 1. Massy-Westropp, 2011

Età (anni)	Maschi		Femmine	
	Dx	Sx	Dx	Sx
20-29	47 (9.5)	45 (8.8)	30 (7)	28 (6.1)
30 - 39	47 (9.7)	45 (9.8)	31 (6.4)	29 (6)
40-49	47 (9.5)	45 (9.3)	29 (5.7)	28 (5.7)
50-59	45 (8.4)	43 (8.3)	28 (6.3)	26 (5.7)
60-69	40 (7.8)	38 (8)	24 (5.3)	33 (5)
70 +	33 (7.8)	32 (7.5)	20 (5.8)	19 (5.5)

- Per le valutazioni pre- e post- e per il monitoraggio della gravità della malattia si confrontano i valori dello stesso soggetto in diversi momenti. A tal proposito vi sono poche informazioni certe sul cambiamento clinicamente rilevante nelle patologie respiratorie. In altre categorie di pazienti sembra che una differenza di 6 kg tra le misurazioni corrisponda ad un significativo cambiamento clinico [12].

Nell'interpretazione dei risultati va anche considerato che nei destrimani esiste una differenza di forza tra le due mani del 12,7% in favore della mano dominante, mentre non è così per i soggetti mancini, che presentano una forza solo lievemente superiore (0,08% maggiore) nella mano dominante [13].

BIBLIOGRAFIA

1. Maltais F et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: e15-e62.
2. Elkin SL, Williams L, Moore M. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99:309-314.
3. Pinet C, Cassart M, Scillia P. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:989-994.
4. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-34.
5. Troosters T, Langer D, Vrijsen B. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33:99-106.
6. Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills* 2001; 93(2):323-8.
7. Serres J, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998; 113: 900-5.
8. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg [Am]* 1984; 9: 222-6.
9. Peolsson A, Hedlund R, Oberg B. Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehabil Med* 2001; 33: 36-41.
10. Molenaar HM, Zuidam JM, Selles RW, Stam HJ, Hovius SER. Age-Specific Reliability of Two Grip-Strength Dynamometers When Used by Children. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90: 1053-9.
11. Smith T, Smith S, Martin M, Henry R, Weeks S, Bryant A. Grip Strength in Relation to Overall Strength and Functional Capacity in Very Old and Oldest Old Females. *The Haworth Press Inc.* (2006) pp 63-78.



12. Roberts HC, Hayley J, Denison, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Coope C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and Ageing* 2011; 40: 423–429.
13. *Clinical Assessment Recommendations, 2nd Edn.* American Society of Hand Therapists, Chicago. 1992.
14. Lafayette Instrument JAMAR Hydrolic Hand Dynamometer – user instructions, 2004.
15. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*. 92 (2006) 11–15.
16. Massy-Westropp et al. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Research Notes* 2011, 4:127.
17. Nitschke JE, McMeeken JM, Burry HC, Matyas TA. When is a change a genuine change? A clinically meaningful interpretation of grip strength measurements in healthy and disabled women. *J Hand Ther* 1999; 12: 25–30.
18. Petersen P, Petrick M, Connor H, Conklin D. Grip Strength and Hand Dominance: Challenging the 10% rule. *The American Journal of Occupational Therapy*. July 1989, Volume 43, Number 7.
19. Newman DG, Pearn J, Barnes A, Young CM, Kehoe M, Newman J. Norms for hand grip strength. *Archives of Disease in Childhood* 1984; 59: 453-59.

Matteo Giuliari, Chiara Tartali
CRR del Veneto, Ospedale Maggiore, Verona
 (matteo.giuliari@ospedaleuniverona.it)

SAPER FARE

SAPER COMUNICARE

Analisi di un caso clinico: la comunicazione tra infermiere e paziente

Un paziente non ha preso le medicine che doveva assumere. Un infermiere/a lo guarda con disapprovazione, dicendogli: “Ma insomma, possibile che non riesca a capire che, se non prende tutto quello che le ho detto, i sintomi peggioreranno!!”, senza indagare sul perché non ha seguito lo schema posologico prescritto. L’infermiere ripete, quindi, per filo e per segno quanto gli aveva detto la volta precedente, senza chieder(si) e se in questa occasione sia riuscito ad essere chiaro. Prima di andarsene, senza attendere ulteriori commenti, lo apostrofa: “Ha capito o no!!”.

MODALITÀ INEFFICACE

Nel caso su descritto, le modalità di comunicazione che l’operatore intrattiene con il paziente sono inefficaci per il concorso di una pluralità di cause. Prima fra tutte, l’operatore mantiene una posizione di distacco con il paziente, quindi non istaura una relazione interpersonale significativa, dalla quale possa nascere una dia-logicità, che presuppone l’influenza reciproca e quindi lo scambio. L’infermiere assume uno stile comunicativo paternalistico, caratterizzato dall’arroganza, detta le regole, con modi discutibili, senza tenere conto delle intenzioni del paziente e tanto meno delle motivazioni che hanno spinto il paziente a non assumere la terapia. Non si preoccupa di capire quali sentimenti provi la persona che gli sta di fronte, cosa pensi della sua malattia, cosa si aspetti o che cosa desideri dall’operatore. Il paziente si trova in una posizione d’inferiorità psico-fisica, sia per la sua condizione di malattia, che per l’esuberanza dell’operatore; ciò non fa altro che far aumentare la sua frustrazione che indubbiamente lo demotiva. Si può affermare che l’infermiere nel caso in oggetto attraverso il linguaggio ha semplicemente trasmesso un messaggio al paziente ma non ha “comunicato”. Ciò viene palesato dalla indifferenza al punto di vista soggettivo del suo interlocutore. Inoltre dal paralinguaggio si evince che l’infermiere piuttosto che il contatto cerca il distacco, in quanto il tono è caratterizzato da autorità. Non ci può, quindi, essere uno scambio che la comunicazione dovrebbe far scaturire, in quanto l’efficacia comunicativa non è data solo dal contenuto verbale, bensì da tutto ciò che caratterizza la componente non verbale e le variabili di contesto.

IL PARADIGMA DELLA COMUNICAZIONE

La modalità efficace di comunicare si deve improntare sulla capacità di relazione profonda, entrare con il proprio sé in contatto con il sé dell'altro, con il quale interagire per fare in modo che ci sia uno scambio di pensieri, di valori, una condivisione di significati e così via. Ciò implica che l'operatore possieda una capacità relazionale e una capacità di ascolto sviluppate, in modo da riuscire a percepire le sensazioni, le emozioni dell'altro e guidare la propria soggettività nella relazione d'aiuto da fornire al paziente. In tutto questo assume notevole importanza la comunicazione non verbale, in quanto costituisce la cornice all'interno della quale si esplica la comunicazione verbale, perché attraverso i gesti, la postura fisica, l'espressione del volto, lo sguardo, la mimica, viene comunicato inconsapevolmente ciò che realmente il soggetto prova e il valore che si dà alla relazione. Il paziente deve percepire la sensazione di essere preso in carico nella sua totalità al fine di instaurare una mutua partecipazione e creare un'alleanza terapeutica.

MODALITÀ EFFICACE

Come creare una comunicazione efficace e raggiungere l'obiettivo di far assumere le medicine al paziente, e, far sì che egli sia contento e motivato a farlo?

L'infermiere entra nella stanza, nota che il paziente non ha preso le medicine ma non dice nulla, gli si avvicina stabilendo un contatto fisico, magari appoggiandogli una mano sulla spalla, con lo sguardo di chi guarda un figlio o un parente prossimo al quale vuole molto bene, e con un sorriso sereno e sincero gli chiede come si sente, se ha qualche fastidio fisico o qualche pensiero che gli desta preoccupazione. Arricchisce la conversazione magari con qualche battuta scherzosa, o, raccontando qualche aneddoto della propria vita, in modo da alleggerire nel paziente la tensione che i suoi malesseri e l'ospedalizzazione gli potrebbero procurare. In questa fase l'infermiere è attento a raccogliere tutti i feedback (sia verbali che non verbali) che il paziente invia, in maniera empatica, quindi immedesimandosi nella soggettività del paziente per poterlo comprendere fino in fondo, e, a sua volta rispondergli con atteggiamenti e parole rassicuranti e di conforto. A questo punto spiega al paziente che non ha assunto la terapia - facendolo con chiarezza d'espressione, lessico e parole idonee a quelle che sono le capacità di comprensione del paziente - qual è la funzione di quei farmaci, come devono essere assunti, come agiscono e quindi quale effetto positivo producono. Farà in modo che il paziente maturi la consapevolezza dell'importanza che l'assunzione dei farmaci riveste per la sua malattia. Quindi lo aiuta ad assumerli, guidandolo ed orientandolo, in modo da renderlo autonomo per le assunzioni future. Prima di andarsene chiede al paziente se è tutto chiaro, o, se ha dei dubbi. Contestualmente gli chiede se per le assunzioni future gli può fare il favore di prenderle all'orario prestabilito, in modo da scaricare l'infermiere dall'incombenza di una eventuale dimenticanza, stabilendo in questo modo una complicità terapeutica. Così facendo il paziente maturerà la consapevolezza che assumendo le medicine come sono prescritte, oltre a fare un bene a se stesso, farà anche un favore al suo amico infermiere. Quindi saluta affettuosamente il paziente e si congeda, invitandolo a chiamare per qualsiasi motivo.

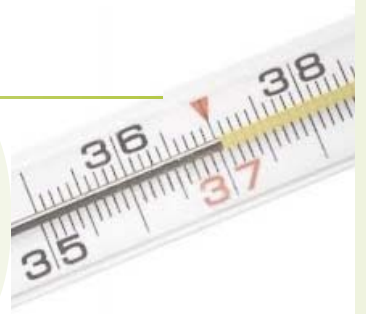
BIBLIOGRAFIA:

- *Imbasciati, M. Margiotta. Psicologia clinica. Piccin 2009, pagine 137-152*
- *F. Burla, G. De Dominicis, S. Potenza, F. Colagiaco. Manuale di Psicologia Clinica e Psicopatologia. Piccin 2013, pagine 139-154*

Roberto Calà Lesina, Infermiere, UOC Fibrosi Cistica e Gastroenterologia Pediatrica, AOU Policlinico G. Martino, Messina
(robertcala@tiscali.it)

CASO CLINICO

A cura di: R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi



Caso 18

Bambino di 7 aa con diagnosi di fibrosi cistica alla nascita per screening neonatale positivo, insufficienza pancreatica esocrina. In passato è segnalato un ricovero per addensamento polmonare paracardiaco dx trattato con ciclo antibiotico ev. Nel 2011 è stato registrato un primo isolamento di *Pseudomonas aeruginosa*, trattato con ciclo eradicante e non più riscontrato. Attualmente vi è benessere, non tosse o dispnea allo sforzo. Prove di funzionalità respiratoria (PFR) standard nella norma.

Dovendo iniziare attività sportiva si esegue test da sforzo cardio-respiratorio (CPT) + test da sforzo per asma. Il test CPT viene eseguito su cicloergometro usando un protocollo incrementale con rampe di 10 Watts e valutazione del massimo consumo di O₂, della soglia anaerobica, della risposta ventilatoria, di ECG e SpO₂. Si evidenzia modesta riduzione della capacità di esercizio fisico con consumo di O₂ al massimo carico ai limiti inferiori di norma per raggiunto limite ventilatorio, combinato a ridotta efficienza meccanica.

Al test da sforzo per asma si rileva un calo del FEV₁ (-24%) nei primi 5 min dopo lo sforzo in assenza di dispnea.

La riduzione di capacità di esercizio fisico può essere secondaria a scarso allenamento, riduzione della funzionalità respiratoria o a compromissione del parenchima polmonare che comporta iperventilazione compensatoria per mantenere buoni valori di SpO₂ e che causa un consumo di O₂ al massimo carico ai limiti inferiori rispetto ai valori normali per età, peso e altezza.

Quesito clinico: *A fronte dei dati clinici indicati indica quali procedimenti diagnostici e terapeutici possono essere considerati per inserire il bambino nell'attività sportiva?*

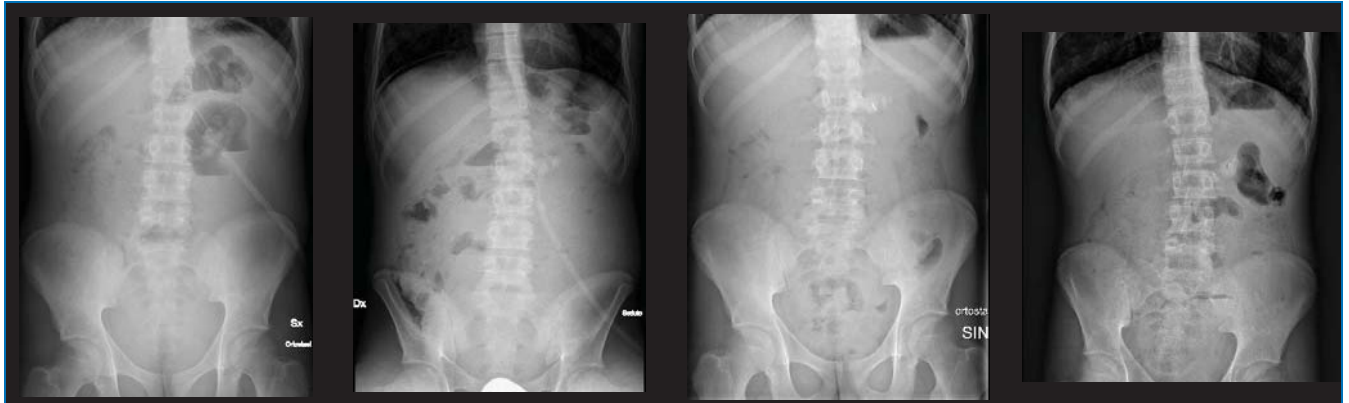
Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette.

1. Si prescrive salbutamolo spray 15 min prima della attività sportiva con o senza terapia di fondo con broncodilatatore a lunga durata d'azione e cortisonico inalatorio, sulla base anche del possibile sottofondo asmatico presente
2. Il test cardiopolmonare è un test non indispensabile per valutare la tolleranza allo sforzo in un bambino con fibrosi cistica a funzione respiratoria normale. Il limite atteso della capacità di esercizio è quello del detraining. Può perciò essere sufficiente per verificarlo un test da campo come lo shuttle-test per 6 minuti. Senza sospetto per asma da sforzo e/o anamnesi o segni/sintomi indicativi di un sottofondo asmatico non serve nemmeno eseguire un test di broncolabilità da sforzo
3. Si imposta un riallenamento allo sforzo e si ricontra il test da sforzo cardiopolmonare dopo 4-6 mesi; l'attesa è che il riallenamento aumenti il consumo di O₂ a valori normali per l'età, mettendo in grado il bambino di competere con i coetanei
4. E' utile una TC del torace per valutare la presenza di alterazioni parenchimali che possono alterare il compenso respiratorio sotto sforzo
5. Un broncodilatatore che combini un effetto a breve e lunga durata, somministrato due volte al dì, consente di ottimizzare non solo l'attività sportiva ma anche le altre attività fisiche, che un bambino svolge quotidianamente, in presenza di un sottofondo asmatico; è utile approfondire l'anamnesi ed avere altri elementi clinici (prove allergiche, testare l'effetto del broncodilatatore sulla spirometria) per inserire altri eventuali farmaci antiasmatici
6. Utile un monitoraggio di SpO₂ notturna e di CO₂ transcutaneo durante il sonno ed EGA capillare al risveglio per la valutazione del compenso respiratorio notturno e la CO₂ al risveglio: lo squilibrio dei gas può essere presente contemporaneamente sia durante lo sforzo che di notte, essendo entrambi fattori di stress per il sistema respiratorio; è utile avere una stima precoce delle alterazioni degli scambi gassosi

Approfondimenti:

- Bell SC, Morris WR. Exercise testing in patients with cystic fibrosis: why and which? *J Cyst Fibros* 2010; 9:299-301
- Orenstein DM, Higgins LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:519-523
- Wasserman K, Hensen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ, editors. *Principles of exercise testing and interpretation. Including pathophysiology and clinical applications*. Lippincott Williams & Wilkins Ed, Third Edition, 1999
- Gruber W, Orenstein DM, Braumann KH. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness? *Eur Respir J* 2011; 38:1336-42

ICONOGRAFIA



1) Addome diretto all'ingresso in ricovero.

2) Addome diretto in 4° giornata post-intervento

3) Addome diretto all'ingresso nel secondo ricovero

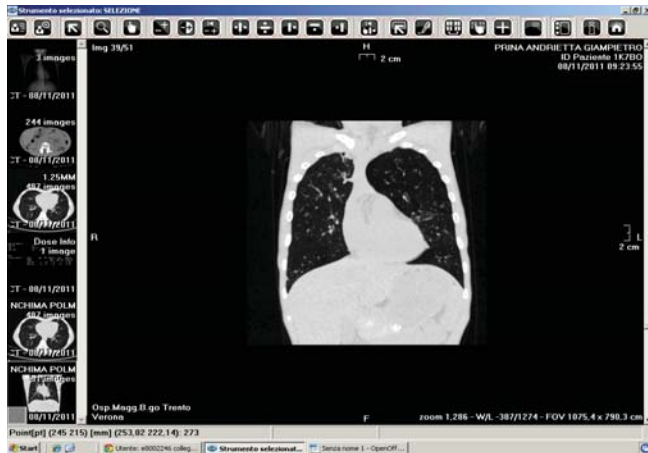
4) Addome diretto alla dimissione del secondo ricovero

Paziente di 19 anni, diagnosi alla nascita per ileo da meconio operato (F508del/F508del). Accrescimento staturico-ponderale scarso ed inserimento di PEG a 13 anni di età. BMI di 16.6 kg/m²; FEV1 45% predetto. Primo ricovero nel luglio 2014 per dolori addominali e vomito alimentare, alvo chiuso: il quadro di occlusione intestinale da ostruzione distale del tenue (DIOS) è stato trattato con sospensione dell'alimentazione, idratazione ev., clisteri con N-acetilcisteina, prostigmina con scarsa risposta (Figura 1). Il progressivo scadimento delle condizioni generali ha portato all'intervento chirurgico in laparoscopia (adesiolisi, enterotomia con evacuazione dei fecalomi, appendicectomia) con ripresa della canalizzazione intestinale (Figura 2). Il ricovero è stato protratto per nuova chiusura dell'alvo e trattamento medico prolungato (clisteri con N-acetilcisteina, Gastrografin attraverso la gastrostomia); è stato dimesso in terapia di mantenimento con Macrogol. Nuovo episodio di dolori addominali, vomito biliare ed alvo chiuso a feci e gas, dopo 3 mesi (Figura 3): la terapia medica (alimentazione sospesa, idratazione ev., clisteri evacuativi, Gastrografin e poi Macrogol attraverso gastrostomia) è stata risolutiva del quadro (Figura 4).

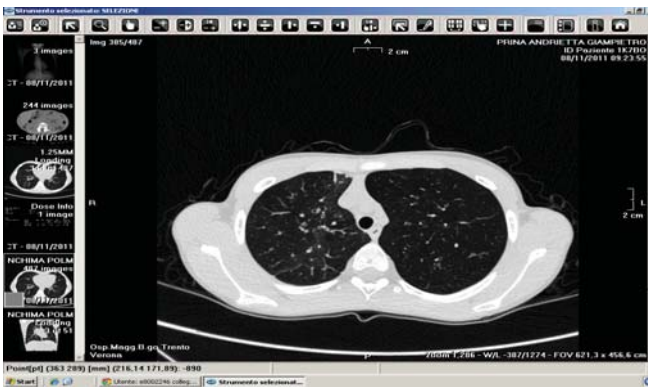
Riferimenti bibliografici:

1. Farrelly PJ, Charlesworth C, Lee S, Southern KW, Baillie CT. Gastrointestinal surgery in cystic fibrosis: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 2014; 49(2):280-3
2. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S24-8
3. Van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:265-70

ICONOGRAFIA



Diagnosi per screening neonatale (F508del/N1303K), insufficienza pancreatica. Al primo inquadramento (20 gg di vita) distress respiratorio e insufficienza respiratorio, con quadro anatomico di erniazione enfisematosa del lobo superiore sx e concomitante atelettasia del lobo superiore dx e subatelettasia delle strutture lobari vicini. Alla broncoscopia malacia della parte più distale del bronco principale sx ed imbocco del lobare superiore sx ridotto ad una fissurazione non esplorabile che tende ad occludersi in fase espiratoria. E' seguito trattamento con ventilazione non invasiva con CPAP continua e poi intermittente per i primi 2 mesi, associata alla terapia di base, che comprendeva RhDNase. Il quadro radiologico è migliorato, pur persistendo aspetto enfisematoso del lobo superiore sx (vedi figure). Andamento clinico successivo buono. E' stato concluso per **enfisema lobare congenito**.



Si tratta di una malformazione congenita, che può interessare uno o più lobi polmonari, con incidenza di 1:20.000-1:30.000 nati (M:F=3:1). Nel 50% dei casi l'eziologia è sconosciuta, nel 25% dei casi si associa un alterato sviluppo della struttura cartilaginea bronchiale, nel restante 25% dei casi si associa un'ostruzione del bronco lobare afferente. Nel 15-20% dei casi vi può essere associata una cardiopatia congenita. In circa la metà dei casi (47%) è interessato il lobo superiore sx, nel 28% dei casi il lobo medio dx, nel 20% dei casi il lobo superiore dx, nel 5% dei casi i lobi inferiori.



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

RICERCA: UN TENTATIVO FALLITO DI COLLABORAZIONE

Tradotto da *BMJ* 2013; 347:f5354 (doi: 10.1136/bmj.f5354)

L' Istituto Mario Negri per la Ricerca Farmacologica, una fondazione non-profit indipendente, si è ritirato da un progetto di *Innovative Medicines Initiative* (IMI), che prevedeva ricerca clinica e sviluppo di un prodotto di proprietà della GlaxoSmithKline (GSK).

Nonostante la nostra adesione completa all'idea di una sempre maggiore collaborazione con l'industria, in questa occasione la cooperazione si è dimostrata non all'altezza di quanto auspicavamo. GSK ha predisposto il protocollo per la ricerca clinica in partnership, e quando noi abbiamo sollevato alcune questioni di natura metodologica – come il farmaco comparatore e l'ampiezza del campione in studio – è divenuto chiaro che non vi era disponibilità alla discussione. L'accordo sul progetto, scritto da GSK ed allegato al protocollo di studio, conteneva decine di pagine di regole e condizioni che avrebbero reso questo studio controllato da GSK e non uno studio collaborativo. GSK aveva definito una struttura complessa per la "governance" del trial con comitati e commissioni e regole di "voting" che effettivamente davano all'azienda farmaceutica il totale controllo.

Per noi la questione più rilevante era relativa alla "trasparenza". GSK voleva mantenere il diritto di permettere o rifiutare l'accesso ai dati relativi alle misure di esito e voleva dare l'approvazione scritta per ogni pubblicazione indipendente dei dati generati dalla partnership pubblico-privato. Ciò significava che noi avremmo dovuto chiedere il permesso a GSK di accedere ai dati derivati dal "our own" trial e che GSK si riservava il diritto di bloccare in qualsiasi momento la pubblicazione della nostra analisi di quei dati, dopo che il trial era stato completato. Ciò era difficile da comprendere, considerando che GSK aveva dichiarato il suo impegno sul *New England Journal of Medicine* di rendere disponibili i dati a chiunque volesse analizzarli (1).

La segretezza sui dati clinici implica una indebita espropriazione dei diritti dei ricercatori e dei pazienti coinvolti negli studi. Ciò è tanto più inappropriato considerando che istituzioni pubbliche o indipendenti non-profit contribuiscono allo sviluppo di un farmaco ed i pazienti partecipano "generously volunteering". La segretezza suona certamente come paradossale considerando che l'EU finanzia la ricerca clinica nel contesto di uno dei progetti IMI. La politica di proprietà intellettuale dell'IMI assume che la "proprietà dei risultati fondamentali, inclusi i dati, le conoscenze e le informazioni acquisite, appartiene in prima istanza ai partecipanti che li generano" (2). Il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Regno Unito è pure sorpreso che la trasparenza sui dati della ricerca sui farmaci non sia applicata universalmente e denuncia l'imbarazzo e la preoccupazione ("concerned") per le implicazioni di dover dare giudizi sui farmaci senza accesso a tutti i dati rilevanti (3).

L'Istituto Mario Negri era pronto a riconoscere la proprietà ("ownership") dei dati di GSK. Ciò è in linea con la politica etica dell'Istituto di non richiedere brevetti sulle proprie scoperte e di pubblicare tutte le informazioni a beneficio della comunità scientifica ed il pubblico. Come partner, l'Istituto Mario Negri richiedeva solo che i ricercatori clinici, che contribuivano alla raccolta di subsets di dati, potessero esaminare tutti i dati grezzi prima della pubblicazione. Ma i nostri ricercatori non sono riusciti a convincere i loro colleghi ed i legali di GSK.

L'azienda farmaceutica ha insistito che avrebbe potuto prendere decisioni solo chi aveva accesso ai dati grezzi e solo a quello scopo. Nessuno avrebbe avuto il diritto a pubblicare qualsiasi cosa circa gli esiti dello studio senza il consenso scritto dell'azienda. Nell'interesse dei pazienti e dei sistemi sanitari abbiamo richiesto una modifica del "framework" dell'IMI, laddove l'industria continua ad interpretare la partnership pubblico-privato come "obblighi e doveri pubblici" e "vantaggi e privilegi privati".

Silvio Garattini, Direttore dell'Istituto Mario Negri

Vittorio Bertele, Responsabile del Laboratorio di Politiche Regolatorie sui Farmaci

Guido Bertolini, Responsabile del Laboratorio di Epidemiologia Clinica

1. Nisen P, Rockhold F. Access to patient-level data from GlaxoSmithKline clinical trials. *N Engl J Med* 2013; 369:475-8
2. Innovative Medicines Initiative. Intellectual property rights policy. 2007. www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/imi-ipr-policy01august2007_en.pdf
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Eighth report of session 2012-13, 16 January 2013. www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/78.2.pdf



Marco Cipolli, Medico, Verona
(marco.cipolli@ospedaleuniverona.it)

La collaborazione pubblico-privato nell'ambito della futura ricerca scientifica rappresenta una risorsa fondamentale se non necessaria per lo sviluppo di nuove terapie, in particolare nell'ambito delle malattie rare. La nascita nel 2008 dell'IMI (Innovative Medicine Initiative) è stata una risposta per sostenere questa esigenza, una joint venture tra l'Unione Europea e l'industria farmaceutica per rendere più facile ed efficiente il processo di sviluppo di nuove terapie a beneficio dei pazienti. Il progetto di ricerca Combact focalizzato sullo sviluppo clinico di una molecola di proprietà della GSK e sostenuto al 50% da fondi pubblici europei, ha visto il nascere di rapporti problematici legati all'accesso e al controllo dei dati tra la casa farmaceutica e l'Istituto Mario Negri, uno dei partner dello studio.

Senza entrare nel caso specifico che viene sollevato, vorrei considerare alcuni aspetti del problema dal punto di vista del ricercatore.

1. Rapporto pubblico - privato. E' su questo piano, dal mio punto di vista, che si gioca gran parte della collaborazione e della veridicità finale di uno studio che vede coinvolti allo stesso livello il pubblico ed il privato. Ovviamente non può costituire un rapporto di forze ma entrambe le parti devono prevedere concessioni e limitazioni, tenendo sempre presente che si va a ricercare il bene dei pazienti. Problematico è se ci troviamo una parte pubblica troppo accondiscendente verso il [profitto] privato. Occorrerebbe quindi chiedersi perché questo possa accadere. Scarsa competenza/preparazione della componente pubblica? Necessità che uno studio sia comunque riconosciuto come possibile e valido in modo che i finanziamenti stanziati siano utilizzati? Questo infatti a volte permetterebbe la sopravvivenza stessa di centri di ricerca pubblici.

2. Gestione dei dati degli studi clinici. Se la collaborazione tra pubblico e privato è alla pari, anche i dati ottenuti dovrebbero seguire la medesima logica. Chi è parte della pubblicazione, dal mio punto di vista, ha il diritto e forse anche il dovere di accedere a tutti i dati che rappresentano la base di una conseguente pubblicazione. In presenza di fondi pubblici che sostengono, in questo caso al 50%, uno studio clinico, dovrebbero essere salvaguardati gli interessi di entrambe le parti coinvolte.

3. Rapporto medico - paziente. Tutto alla fine si riconduce a questa riflessione. Gli studi clinici debbono essere su o per il paziente? E chi si fa garante dei suoi diritti? I ricercatori quale potere di discussione hanno nella progettazione di uno studio? Se un ricercatore decide di non partecipare per problemi etici a un trial clinico, forse si privano i pazienti di un trattamento dal quale potrebbero trarre giovamento per la loro malattia anche anni prima che il farmaco stesso sia reso disponibile a tutti. E in questo caso, come in altri, quale ruolo possono avere i pazienti o i loro rappresentanti nella decisione?

Ma tutti gli studi proposti portano effettivamente vantaggi rilevanti ai pazienti? E sempre vengono fornite con accuratezza spiegazioni su tutti questi aspetti? O forse i pazienti accettano basandosi molto più semplicemente sulla

fiducia che hanno verso il proprio curante? Ma noi medici riusciamo poi ad essere sempre al di sopra degli interessi di parte nel momento di fornire spiegazioni?

La sperimentazione sull'uomo è divenuta un interesse sociale, tuttavia questo non è un diritto della società ma vi è la necessità del Consenso di chi compie il "sacrificio" di partecipare ad uno studio. Di questo aspetto noi medici dobbiamo farci garanti, assicurare che il paziente ben comprenda il valore del suo atto di assenso del quale noi saremo i custodi vigili. Dobbiamo anche assicurare che i risultati saranno divulgati nella modalità più indipendente possibile, in particolare quando la collettività è partecipe in modo sostanziale nel sostenere la ricerca.

Vorrei comunque ricordare che non è un pericolo per la società l'eventuale procedere più lento del progresso scientifico, in considerazione che non è l'eliminazione della mortalità il suo fine ultimo e anzi un utilizzo avventato della pratica scientifica porterebbe a risultati non riconducibili ad un valore certo.

Rolando Gagliardini, medico, Ancona
(rolando.gagliardini@ospedaliriuniti.marche.it)

La vicenda Mario Negri-GSK evidenzia come il problema della *trasparenza* negli studi clinici sia diventato sempre più urgente e meritevole di essere affrontato in modo approfondito dalle autorità regolatorie.

Una revisione sistematica del 2010 del NHS - National Institute for Health Research (NIHR) ha evidenziato 2 fenomeni inquietanti: a) circa il 50% dei trial condotti sui farmaci non vengono mai pubblicati per esteso dalle riviste biomediche; b) i trial con risultati positivi hanno il doppio delle probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati negativi.

Accanto al suddetto fenomeno, definito come "bias di pubblicazione" o "errore sistematico di pubblicazione", esiste anche il problema rilevante della "pubblicazione incompleta" o "reporting selettivo". Ad oggi, le aziende presentano i dati alle autorità regolatorie ma non sono obbligate a pubblicarli su riviste scientifiche e per questo motivo i risultati negativi spesso non vedono mai la luce. Attualmente infatti la normativa sulle sperimentazioni cliniche impone di riportare gli eventi avversi, di garantire la "buona pratica clinica", ma continua ad ignorare le distorsioni conseguenti sia al reporting incompleto, sia alla mancata pubblicazione dei risultati. Pertanto il legittimo proprietario dei dati (ricercatori o industria farmaceutica) può decidere a propria discrezione di non pubblicare i risultati delle sperimentazioni cliniche.

Tralasciando i risvolti morali e scientifici di questa pratica, la ricerca non correttamente pubblicata comporta importanti conseguenze cliniche, economiche ed etiche: altera il profilo di efficacia-sicurezza delle terapie, aumenta i rischi per i pazienti, consuma preziose risorse, infrange il patto sottoscritto nel consenso informato e tradisce la fiducia dei partecipanti, convinti di contribuire al progresso della scienza.

Recentemente sono partite alcune iniziative verso la *trasparenza* negli studi clinici che testimoniano la crescente sensibilità verso queste problematiche. **Nel gennaio 2013 diverse organizzazioni** (Bad Science, BMJ, Centre for

Evidence-based Medicine etc.) hanno lanciato la petizione internazionale AllTrials (BMJ 2013; 347:f5354), chiedendo che “tutti i risultati di tutti i trial pregressi e futuri condotti su tutti gli interventi sanitari siano resi disponibili” per garantire decisioni realmente evidence-based (www.alltrials.net). Nell'agosto 2013 ad integrazione dell'iniziativa di AllTrials, Douglas Altman e David Moher hanno lanciato una proposta (BMJ 2013;347 f4796), che prevede che l'autore principale dello studio debba firmare una dichiarazione di trasparenza come parte integrante della sottomissione dell'articolo alla rivista.

Nel febbraio 2013 anche il **Direttore Generale dell'AIFA** (Prof. Luca Pani) si schierava con l'EMA, che era stata oggetto di un ricorso da parte di una Azienda Farmaceutica che aveva chiesto alla Corte Generale dell'Unione Europea di annullare la decisione dell'EMA di svelare i risultati degli studi clinici a seguito di una legittima richiesta di accesso ai documenti. *“Il principio di trasparenza – spiegava Pani – costituisce un valore fondante e una pietra miliare per l'AIFA che ritiene inderogabile il perseguimento di sempre maggiori livelli di trasparenza ed accesso anche alle informazioni riguardanti le sperimentazioni cliniche dei farmaci. ...Ritengo che la trasparenza non sia una facoltà ma un obbligo per chi opera in ambiti delicati come quelli della salute pubblica ed è in questa convinzione che abbiamo lavorato sino a raggiungere il riconoscimento di Amministrazione più trasparente...”*

In data 2 aprile 2014 il **Parlamento europeo** ha approvato il nuovo regolamento che assicurerà una maggiore trasparenza delle sperimentazioni cliniche in Europa. Il disegno di legge, che è stato approvato con 594 voti a favore, 17 contrari e 13 astenuti, dovrebbe avere l'approvazione definitiva ed entrare in vigore nel 2016. Attualmente in Europa sono previsti 28 sistemi di approvazione a livello nazionale degli studi clinici. Con l'unificazione della legislazione esisterà un unico iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche di tutti gli stati membri interessati. In questo modo si faciliterà la cooperazione degli stati UE per rendere i test clinici più realizzabili ed affidabili ed incoraggiare ad esempio lo sviluppo dei trattamenti speciali per malattie rare. Le procedure semplificate prevedono che per ogni trial sarà designato uno Stato che si occuperà della valutazione della sperimentazione proposta ed esprimerà un giudizio di fattibilità nell'arco di 30 giorni. La valutazione sarà poi controllata da tutti gli stati membri in cui lo sponsor condurrà la sperimentazione. Si tratta di una diffusione dei poteri di controllo che potrà favorire la cooperazione transnazionale. Fondamentale per la trasparenza sarà la creazione di una [banca dati europea](#) e di un [portale informatico](#) gestito dalla Commissione europea che avrà capacità di controllo e sanzione.

Infine recentemente **ad inizio novembre 2014**, la **Fondazione GIMBE**, organizzatrice di un *convegno su sperimentazioni cliniche e comitati etici* ha avanzato ai comitati etici tre proposte:

1. utilizzare lo *spirit statement* (checklist condivisa a livello internazionale) per valutare la completezza delle informazioni contenute nei protocolli
2. approvare i trial dopo la registrazione in uno dei registri dell'International Clinical Trial Registry Platform (iniziativa lanciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità)
3. identificare precocemente e valutare con estrema cautela i protocolli di sperimentazioni

potenzialmente irrilevanti per il progresso delle conoscenze, che rischiano di danneggiare i pazienti e alimentare gli sprechi della ricerca.

Per supportare i comitati etici, la Fondazione GIMBE ha proposto [6 segni di allarme \(red flags\)](#): 1) il mancato riferimento a revisioni sistematiche delle conoscenze disponibili per giustificare la necessità del nuovo studio; 2) l'esclusiva valutazione di outcome surrogati di rilevanza clinica non provata; 3) lo sponsor che mantiene la proprietà dei dati e/o non ne consente l'accesso; 4) trial verso placebo in presenza di trattamenti efficaci; 5) il trial con disegno di non inferiorità; 6) trial di disseminazione.

In conclusione possiamo dire che accanto alle resistenze delle ditte farmaceutiche stanno nascendo chiari segnali positivi che provengono da una parte del mondo scientifico e indicano come la reale disponibilità pubblica dei dati degli studi clinici possa diventare nel prossimo futuro un passaggio obbligato per chi fa ricerca. Dal momento che gli investimenti destinati alla ricerca sanitaria devono tendere al miglioramento della salute della popolazione, gli operatori ed enti coinvolti nella ricerca dovrebbero fare scelte ben precise:

- ✓ le Istituzioni dovrebbero applicare un approccio più rigoroso, ad esempio il SSN dovrebbe rimborsare o inserire nel prontuario solo i farmaci di aziende che rendono accessibili tutti i dati dei trial condotti
- ✓ i comitati etici dovrebbero prevenire i bias di pubblicazione tramite un monitoraggio stretto dei protocolli approvati
- ✓ le riviste dovrebbero pubblicare i trial su farmaci solo dopo l'impegno da parte degli autori a rendere disponibili i dati in forma anonima su richiesta motivata
- ✓ le Università ed i centri coinvolti nelle sperimentazioni non dovrebbero sottoscrivere contratti in cui l'industria detiene la proprietà dei dati e la discrezionalità della pubblicazione
- ✓ i pazienti reclutati nei trial dovrebbero accettare solo se il protocollo è registrato e reso accessibile, fa riferimento a revisioni sistematiche delle evidenze disponibili, e se viene fornito impegno scritto che i risultati dello studio saranno pubblicati ed inviati ai partecipanti che li richiedano
- ✓ le industrie farmaceutiche devono garantire che i propri legittimi interessi non prevalgano sulla salute dei cittadini, considerando i “costi della trasparenza” nel proprio rischio di impresa.

Ovviamente l'esigenza della trasparenza non deve ledere in alcun modo la privacy dei pazienti partecipanti agli studi. Qualunque processo volto alla condivisione o alla divulgazione dei dati clinici deve tener conto infatti del consenso informato dei pazienti. Mettere a rischio la loro privacy ne potrebbe compromettere seriamente la volontà di partecipare agli studi. Sicuramente tutti gli attori coinvolti nella ricerca clinica devono impegnarsi affinché questi obiettivi basilari vengano raggiunti nel più breve tempo possibile.

Serena Quattrucci, medico, Policlinico Umberto I, Roma
(serena.quattrucci@uniroma1.it)

Per chiarire perché sempre di più ci si orienti nel campo della ricerca clinica verso una collaborazione tra enti



pubblici e partners privati occorre considerare un evento indispensabile l'aggregazione per mettere in comune risorse economiche, "expertise" e pareri dei malati e dei familiari. Infatti in questo momento di grande difficoltà economica non solo in Italia ma anche in altri Paesi Europei è quanto mai opportuno la cooperazione tra enti pubblici ormai quasi senza più fondi destinati alla ricerca, industrie farmaceutiche e associazioni laiche sia di pazienti che di sostenitori (charity trust). Ma la partnership deve essere intesa in modo paritario con regole scritte e valide per tutti. Quando si parla di ricerca clinica, il protocollo, sia esso preparato da un ente pubblico o privato (università, ente di ricerca, fondazione, etc) deve essere condiviso per tutti gli aspetti dai singoli partners, che hanno la facoltà di proporre e ottenere modifiche riguardo la scelta e la dimensione del campione, i criteri di inclusione, i criteri di esclusione, i metodi di valutazione, gli outcomes, i metodi statistici, etc. L'interesse dell'azienda farmaceutica, spesso dettato prevalentemente da motivi economici, non deve prevalere e occorre tenere sempre presente che il fine ultimo della ricerca clinica è il miglioramento della cura del paziente, che porti ad un vantaggio non solo nella quantità ma soprattutto nella qualità della vita del malato. Proprio per questo motivo è nato il "Patient-Centered Outcomes Research" allo scopo di identificare le priorità dei pazienti e introdurle negli obiettivi degli studi clinici. La voce dei pazienti è quindi indispensabile nella scelta di trials su nuovi farmaci come anche di nuove tecniche diagnostiche e livelli di assistenza. Negli ultimi anni tra gli outcomes degli studi è comparsa la qualità della vita dei pazienti e ciò significa che si è raggiunta la consapevolezza dell'influenza della ricerca sul vissuto del paziente.

Inoltre particolarmente importante per il risparmio delle risorse e per la qualità della ricerca è stata la realizzazione, voluta da molti ricercatori di diversi paesi europei, del "Cystic fibrosis Clinical Trial Network"(CTN) una rete di ricerca clinica, nell'ambito della "Società Europea della Fibrosi Cistica". Essa condivide le esperienze dei ricercatori dedicati alla FC, coopera con le organizzazioni dei pazienti, centralizza la revisione dei protocolli di sperimentazione clinica, in collaborazione con l'industria farmaceutica, standardizza le procedure di ricerca ed i parametri di esito.

Scopo principale del CTN è quello di intensificare la ricerca clinica nell'area della fibrosi cistica e di rendere disponibili per i pazienti nuovi farmaci il più rapidamente possibile. Il CTN inoltre collabora strettamente con la "CFR Therapeutics Development Network" degli Stati Uniti, per la revisione e la conduzione di studi mondiali. Tutti i Centri appartenenti al CTN sono garantiti che gli studi clinici validati da essa sono formulati con il massimo rigore scientifico e nel pieno rispetto della eticità. Tuttavia grande attenzione deve essere posta dai ricercatori, al momento della proposta del contratto da parte della azienda farmaceutica, sulle numerose clausole riguardanti la divulgazione dei dati e la proprietà di essi.

Infatti occorre considerare la assoluta necessità della trasparenza dei dati ivi comprese le valutazioni "ad interim" dello studio che possono mettere in evidenza l'inefficacia del farmaco in sperimentazione o la presenza di effetti avversi. I dati devono essere sempre accessibili agli investigatori, che partecipano al trial clinico e portati a conoscenza dei pazienti al termine di esso. Il problema della trasparenza dei dati è connesso con quello della proprietà dei dati: infatti,

i risultati dei lavori scientifici sono di coloro che li hanno prodotti direttamente (ricercatori) e indirettamente (pazienti partecipanti alla ricerca).

Un ultimo attore nella partnership della ricerca è rappresentato dalle Associazioni laiche, costituite da volontari che raccolgono con grande impegno fondi destinati soprattutto al sostegno della ricerca in tutti i campi della medicina: tumori, malattie genetiche, SLA, patologie croniche dismetaboliche, malattie del sistema immunitario, etc. In tutto il mondo le Associazioni laiche hanno dato un notevole impulso sia riguardo la diffusione delle conoscenze specifiche sulle patologie, sia creando istituti di ricerca di elevato valore scientifico come lo IEO, l'EBRI-Montalcini, la FFC, lo IERFC, sia sostenendo il lavoro di ricercatori singoli o aggregati in gruppi, purché indirizzato alla scoperta di nuove terapie.

In conclusione, considerando le scarse risorse economiche pubbliche da dedicare alla ricerca e la necessità invece di ingenti investimenti per poter arrivare presto alla correzione del difetto di base della FC, occorre aggregare sinergicamente tutte le forze disponibili (enti pubblici, rete di ricercatori, fondazioni private, associazioni laiche di volontariato, aziende farmaceutiche e pazienti) e fare in modo che possano dialogare e costruire un percorso comune indirizzato al raggiungimento di un unico obiettivo consistente nella cura definitiva della FC.

Luis Galiotta, ricercatore, Istituto G. Gaslini, Genova
(galiotta@unige.it)

I ricercatori sono di continuo combattuti tra la necessità di proteggere il proprio lavoro tenendo riservati i dati ottenuti e la necessità di comunicarli ad altri ricercatori per ottenere aiuto e collaborazioni. Lo scopo ultimo dei ricercatori di laboratori universitari e di istituti scientifici pubblici è comunque quello di pubblicare il più presto possibile i propri risultati su riviste specializzate, possibilmente di alto prestigio. In questo modo si ottiene un beneficio duplice. I ricercatori vedono riconosciuti i propri sforzi ottenendo il primato nel raggiungimento di un particolare obiettivo scientifico. Al tempo stesso la comunità scientifica beneficia della pubblicazione, perchè viene messa a conoscenza di risultati che possono essere importanti per la messa a punto di nuovi studi. In definitiva è la società intera a beneficiare delle nuove conoscenze. Nel caso della ricerca biomedica, l'avanzamento della conoscenza permette di comprendere meglio la causa di malattie e di approntare soluzioni terapeutiche innovative.

Bisogna però essere consapevoli che la ricerca scientifica può anche generare dei prodotti (ad esempio una linea cellulare particolare, un anticorpo, un potenziale farmaco) che possono avere un valore economico importante. Se non opportunamente protetti (da brevetti o da altri vincoli legali), questi prodotti potrebbero essere utilizzati da altri attraverso applicazioni commerciali dalle quali i ricercatori originali non avrebbero nessun beneficio. La necessità di proteggere i prodotti della propria ricerca comporta però dei problemi. Il riconoscimento di un brevetto richiede che le conoscenze ad esso collegate non vengano pubblicate in anticipo. Il trasferimento di un particolare prodotto da un laboratorio ad un altro richiede la firma di un documento legale (Material Transfer Agreement) con il quale il soggetto ricevente riconosce al donatore la proprietà del materiale

inviato e si impegna ad utilizzarlo solo per scopi di ricerca scientifica e non per applicazioni commerciali. Tutto questo può rallentare in maniera significativa il lavoro dei ricercatori.

I problemi diventano ancora maggiori quando ad essere coinvolte sono industrie farmaceutiche. Un ricercatore può trovare in un'industria farmaceutica un partner potente in grado di portare allo sviluppo finale un potenziale farmaco. A sua volta l'industria farmaceutica può trovare nei ricercatori le conoscenze e i reagenti essenziali per l'inizio di un progetto. Tuttavia i due soggetti hanno finalità ben diverse che vanno comprese per evitare malintesi e delusioni. Un'azienda farmaceutica ha comprensibilmente come fine ultimo il profitto e quindi deve tenere nascosti i risultati del proprio lavoro per evitare che aziende concorrenti ne possano beneficiare. È comprensibile che questo tipo di necessità possa essere in netto contrasto con il lavoro dei ricercatori il cui fine ultimo è la pubblicazione. Non sono rari i casi di risultati interessanti e potenzialmente utili che non hanno mai visto la luce, perché un accordo scritto affidava al partner industriale la decisione finale sulla pubblicazione.

In definitiva, la proprietà dei prodotti della ricerca scientifica è un argomento molto delicato e difficile che richiede ulteriori discussioni. Ciò è particolarmente importante nel campo delle malattie genetiche in cui la ricerca vede coinvolti in prima persona soggetti laici che si occupano della raccolta dei fondi e del sostegno alla ricerca e che hanno un interesse primario verso una rapida condivisione dei risultati e delle loro possibili applicazioni. La discussione deve coinvolgere ricercatori, società scientifiche, laici e fondazioni finanziatrici per evidenziare i punti critici e approntare possibili soluzioni.

Michele Samaja, Università di Milano, San Paolo e Responsabile dell'Area di Interesse sulla Ricerca della LIFC
(michele.samaja@unimi.it)

Il tema della cooperazione fra settore pubblico e privato nella ricerca scientifica, specialmente ma non solamente quella biomedica, è dibattuto fin dai tempi di Leonardo da Vinci. Il ritiro dell'Istituto Mario Negri da un progetto finanziato da Glaxo Smith Kline è solo un capitolo di un conflitto che contrappone i ricercatori al privato, in particolare l'industria farmaceutica. Tale conflitto non può che acuirsi nelle situazioni in cui l'apporto di risorse pubbliche alla ricerca cala sotto il limite di guardia, come accade oggi. Il conflitto ricercatori-privato diventa doppiamente dannoso se si considera che tale binomio potrebbe invece essere vincente per la soluzione dei molti problemi che affliggono l'umanità. Considerando assente il pubblico, il conflitto ricercatori-privato potrebbe però attenuarsi, se non risolversi, se fosse dato maggior spazio a una terza parte: gli stakeholders, ovvero il mondo dei pazienti e dei loro familiari. Gli stakeholders per definizione non sono ricercatori, non gestiscono l'erogazione di fondi privati a favore della ricerca, ma hanno forti interessi a sollecitare l'intervento dei ricercatori su certi temi. Credo che il maggior coinvolgimento degli stakeholders possa avere quella forza e determinazione in grado spostare il baricentro del conflitto ricercatori-privato nella direzione che potrebbe consentire l'alleviamento delle conseguenze di una malattia od anche la sua risoluzione.

È improbabile che il conflitto ricercatori-privato possa

mai avere vinti o vincitori. La progressione in carriera dei ricercatori dipende dalla qualità del loro lavoro di ricerca. Inoltre il background in cui essi si muovono, spesso accademico, è guidato da un'etica che li spinge verso l'eccellenza, l'oggettività e il desiderio di conoscere a discapito delle considerazioni economiche che muovono invece le azioni del privato. D'altra parte, senza l'intervento privato, difficilmente la ricerca potrà continuare ad avere quegli interventi economici che la rendono possibile in un mondo in crisi economica. Il caso denunciato dall'Istituto Mario Negri non è isolato e il conflitto fra questi due mondi è inconciliabile, anche se spesso celato dai ricercatori, che sanno di essere dalla parte sbagliata della barricata perché sono loro a dipendere dall'intervento privato, mentre il caso opposto ha aspetti meno drammatici. Dal canto suo, le azioni del privato sono a loro volta dipendenti dalla competizione che costringe a scelte non sempre etiche, come la mancata divulgazione di risultati negativi, la resistenza nell'utilizzo dei normali canali della comunicazione scientifica (pubblicazioni, congressi, etc.) per rendere noti dati grezzi che potrebbero essere interpretati in contraddittorio, e la necessità di difendere la proprietà intellettuale dei risultati più promettenti, che ritarda la corretta divulgazione scientifica. In questo panorama, facile gioco avrebbe il settore pubblico di inserirsi come arbitro fra i due contendenti, ma in questo momento, specialmente in Italia, le risorse pubbliche sono così esigue che non avrebbero la forza di inserirsi con autorità in tale disputa. È pertanto arrivato il momento degli stakeholders, che potrebbero configurarsi come chi può condizionare il successo del privato. I proventi dell'industria farmaceutica, infatti, provengono proprio dagli stakeholders che acquistano i prodotti proposti e alimentano il privato. È evidente che gli stakeholders si potrebbero anche configurare in una posizione di forza rispetto al privato, almeno in un contesto di libero mercato, e paradossalmente potrebbero anche essere loro, e non il privato, a dialogare coi ricercatori, proponendo e finanziando obiettivi di ricerca utili con ricadute positive sul loro terreno. Sempre paradossalmente, il settore privato potrebbe addirittura comparire solo come il mezzo che gli stakeholders possiedono per soddisfare le necessità che li hanno portati a costituire lobbies alle volte potenti.

La mia sensazione è che questa rivoluzione, è di questo che si tratta (Richards et al., 2013), sia già iniziata e alcuni sintomi di questo cambio di paradigma siano già evidenti. Alcuni ricercatori hanno recepito il significato di iniziative originate dagli stakeholders e mirate a riallineare le strategie della ricerca verso obiettivi con ricadute sui pazienti più immediate (Liberati, 2011). Le iniziative del PCORI (Patient-centered Oriented Research Institute) metteranno il paziente al centro della ricerca, sfidando quelle, forse poco coordinate, dei ricercatori e quelle orientate al profitto del privato (Gabriel and Normand, 2012). Le tematiche di ricerca attorno alle quali ruota il programma Horizon2020, peraltro pubblico, sembrano più vicine a quelle desiderate dagli stakeholders che non a quelle della ricerca di base e del privato. È notizia di qualche giorno fa (New York Times del 19 nov 2014, *Deal by Cystic Fibrosis Foundation Raises Cash and Some Concern*) che la US Cystic Fibrosis Foundation riceverà da Vertex Pharmaceuticals US\$ 3.3 miliardi (a fronte di un investimento 20 volte minore) come royalties per la vendita di Kalydeco, il primo farmaco mirato a curare la malattia e non i suoi sintomi. Non è ancora dato sapere come CFF



gestirà una tale massa di risorse. Ma qualcosa si muove: chi riuscirà a recepire prima di altri l'essenza del cambiamento di paradigma che sta avvenendo, sarà avvantaggiato. Mi posso augurare, quale stakeholder della Fibrosi Cistica, che questa malattia sia fra le prime a trarne giovamento.

Gabriel SE and Normand SL (2012) Getting the methods right - the foundation of patient-centered outcomes research. The New England Journal of Medicine 367:787-790.

Liberati A (2011) Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. Lancet 378:1777-1778.

Richards T, Montori VM, Godlee F, Lapsley P and Paul D (2013) Let the patient revolution begin. BMJ 346:f2614.

Gianni Mastella, Direttore Scientifico della Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, Verona (gianni.mastella@ospedaleuniverona.it)

La nota dell'Istituto Mario Negri comparsa su BMJ, a prescindere dagli aspetti legali degli accordi intervenuti tra Istituto Mario Negri e GlaxoSmithKline, che non conosciamo, sulla base del protocollo relativo al progetto *Innovative Medicine Initiative* cui il Negri aveva aderito, solleva questioni cruciali circa il ruolo dei ricercatori "indipendenti" nei progetti "collaborativi" di ricerca clinica impostati e governati da aziende farmaceutiche.

E' ormai consuetudine che numerosi gruppi clinici ospedalieri, anche in Italia, partecipino a trial clinici decisi e disegnati dall'industria farmaceutica. Per quanto ne sappiamo, questi gruppi clinici fungono da semplici esecutori di protocolli impostati dall'azienda e non vengono abitualmente coinvolti nella loro elaborazione originale. Le misure di outcome non sono concordate e non c'è possibilità in genere di correggerle o integrarle. I dati del trial non sono utilizzabili dai ricercatori periferici e rimangono segreti fino a quando l'azienda non intenda renderli pubblici. Non è concesso l'accesso ai dati grezzi dello studio e non è possibile pubblicare indipendentemente alcuna parte di quello studio se non autorizzata direttamente dall'azienda. Non è nemmeno possibile avere accesso ai dati grezzi per discuterli prima che lo studio venga pubblicato (e di solito viene pubblicato anche molto tardi rispetto alla sua conclusione). I ricercatori clinici vi prendono parte per varie ragioni: il sentirsi parte (con orgoglio) di un grande progetto aperto a nuove possibilità di cura, la possibilità che gli eventuali risultati positivi consentano a quel centro di utilizzare tempestivamente e prima di altri nei propri pazienti il farmaco testato con successo; il ritorno economico che la partecipazione consente a quel gruppo ospedaliero; ma anche la consapevolezza che solo attraverso studi multicentrici di grande spessore sia possibile contribuire a trovare soluzioni a problemi non risolti, come quello della fibrosi cistica.

Tutto questo e forse altro è lasciato intendere dal fallimento della collaborazione tra istituto *non profit* e grande azienda *profit*, di cui fa cenno la nota su BMJ: in sintesi la crisi della indipendenza dei gruppi di ricerca, combinata con la mancanza di trasparenza, quando collaborano con l'industria farmaceutica. Si arriva così anche ad accettare che l'industria alla fine possa ricavare enormi profitti dai risultati della ricerca cui hanno collaborato in maniera determinante, con impegno e investimento di energie, ricercatori e pazienti: il

caso recente di un farmaco per il trattamento del difetto di base in una parte dei pazienti FC, che faticano a fruire di quel farmaco per il suo enorme costo, appare emblematico. E' una questione da porre con determinazione nella comunità scientifica che accetta queste collaborazioni. Ci si chiede quale forza e quale autorità abbia la comunità scientifica cui ci riferiamo nei confronti dell'industria. Se ci guardiamo intorno bisogna ammettere che c'è una grande debolezza e, soprattutto, una grande frantumazione di gruppi (ciascuno per conto proprio) che mai si pongono insieme il problema etico e scientifico di questi studi multicentrici controllati dall'industria. Per restare nella realtà di casa nostra, c'è nei più sensibili fra questi gruppi l'anelito ad una ricerca clinica indipendente, ma, a parte la povertà di risorse umane e finanziarie disponibili per supportare tale indipendenza, si ha l'impressione che manchi da noi l'attitudine ad ideare progettualità originali e a mettersi insieme per costruire massa critica nel promuovere e condurre seri studi clinici multicentrici. Pertanto, ben vengano le proposte dell'industria, ma è venuto forse il tempo che la comunità scientifica incominci a discutere con l'industria ciò che questa propone e si contratti con essa, prima dell'adesione, le condizioni metodologiche con cui si intende partecipare a studi collaborativi nonché l'opportunità/necessità di trasparenza dei dati dello studio e del loro utilizzo da parte della comunità scientifica, nella visione generale del progresso scientifico. E' una delle tante nostre illusioni?

Gaia Marsico, bioeticista, Livorno (marsico@negrisud.it)

Prima di esprimere un parere sull'articolo è importante inquadrare l'episodio nel suo quadro di riferimento.

Il tema della trasparenza è ormai molto noto nella comunità scientifica, da diversi anni.

A livello internazionale si discute da molto tempo di trasparenza dei risultati degli studi clinici (1), costituzione di registri "aperti", perché conoscere ciò che studia la comunità scientifica è un diritto della collettività. Ormai si può dire che la necessità di registrare tutti gli studi in corso è da tutti condivisa. Anche nelle ultime revisioni della Dichiarazione di Helsinki si ricordano questi "impegni"; anzi l'ultima revisione (ottobre 2013) dedica un paragrafo con due articoli al tema.

Registrazione della ricerca, pubblicazione e diffusione dei risultati

29. Ogni studio che coinvolge soggetti umani deve essere registrato in una banca dati pubblica, prima dell'inserimento del primo soggetto
30. I ricercatori, gli autori, gli sponsor, i curatori e gli editori hanno doveri etici riguardo alla pubblicazione e la diffusione dei risultati della ricerca. I ricercatori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche che coinvolgono soggetti umani e sono responsabili della completezza e accuratezza dei loro rapporti sulla ricerca. Tutte le parti coinvolte dovrebbero attenersi alle linee guida accettate per redigere in modo etico i resoconti del lavoro svolto. I risultati negativi e

inconcludenti, allo stesso titolo di quelli positivi, devono essere pubblicati o comunque resi pubblici. Le fonti di finanziamento, l'appartenenza istituzionale e i conflitti di interesse devono essere dichiarati nella pubblicazione. I rapporti della ricerca non conformi con i principi della presente Dichiarazione non dovrebbero essere accettati per la pubblicazione.

La completa trasparenza porta benefici ai pazienti, ai partecipanti allo studio, alle popolazioni, e al processo complessivo della ricerca. Nove anni fa i direttori delle più prestigiose riviste scientifiche hanno lanciato un invito in un editoriale congiunto (2).

La richiesta è chiara: ricercatori e case farmaceutiche devono registrare tutte le sperimentazioni cliniche al momento della loro attivazione. Gli studi non registrati saranno rifiutati dalle riviste stesse. I registri delle sperimentazioni hanno il ruolo di garantire alla società civile e alla comunità scientifica che gli studi clinici, che abbiano ottenuto risultati positivi o negativi, siano visibili e pubblici. Grazie ai registri è possibile ottenere informazioni sullo stato della ricerca clinica condotta a livello nazionale e internazionale, evitare la duplicazione degli studi clinici (cosa non rara, e ovviamente inutile), promuovere la cultura della ricerca e la creazione di gruppi collaborativi, evitare che risultati negativi degli studi vengano occultati. Nel mondo ci sono diverse tipologie di registri, regionali nazionali e internazionali.

I registri di sperimentazioni cliniche per essere utili devono mettere a disposizione le seguenti informazioni: nome dello studio, patologia studiata, trattamento in sperimentazione, promotore e/o finanziatore; data di inizio e di fine studio, criteri di inclusione, numero attuale di pazienti partecipanti, numero atteso di pazienti, tipologia dello studio, lista dei centri attivi; lista dei paesi coinvolti (per studi internazionali), sintesi del protocollo e dei risultati; riferimenti bibliografici.

Al momento esistono moltissimi registri di clinical trial, che tuttavia hanno un'accessibilità limitata. A livello europeo abbiamo il Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche (3), che contiene informazioni sui trial clinici interventistici condotti nell'Unione Europea o nell'area economica europea (EEA), a partire dal 1° maggio 2004.

L'Italia si era distinta grazie all'istituzione dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Farmaci (OsSC), attivo dal 2000 presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Da più di un anno il registro non è consultabile per motivi (si spera solo) di manutenzione. L'iniziativa italiana era interessante perché parte di un progetto e parte, dunque, della responsabilità pubblica e del Sistema Sanitario Nazionale; era questo, complessivamente, che si rendeva responsabile, nell'ambito della ricerca clinica, come parte dell'assistenza sanitaria, diritto/dovere costituzionale. L'originalità dell'OsSC stava nell'essere veramente concepito e realizzato come espressione formale di una Agenzia Nazionale del Farmaco, dunque come progetto/servizio di salute pubblica. Si spera che prima possibile l'esperienza riprenda.

Alla luce di questo quadro generale, che era necessario delineare, ciò che nello specifico ritengo importante sottolineare è che la decisione dell'Istituto Mario Negri è di certo condivisibile. La collaborazione tra pubblico e privato deve contemplare la possibilità di una piena condivisione dei dati. L'industria ovviamente investendo dal punto di

vista finanziario ha il diritto di mantenere l'esclusiva dei brevetti, ma la condivisione del progetto di ricerca dovrebbe prevedere discussioni sul protocollo, in cui i ricercatori abbiano il pieno diritto di avanzare suggerimenti, di favorire una piena collaborazione sul piano scientifico-metodologico. Questo percorso mi è sembrato che abbia trovato ostacoli insormontabili nelle politiche della GSK. La posta in gioco dell'intera vicenda è, come si legge nell'articolo di Garattini, Bertolé, Bertolini, la "trasparenza" (4).

"GSK voleva mantenere il diritto di permettere o rifiutare l'accesso ai dati relativi alle misure di esito e voleva dare l'approvazione scritta per ogni pubblicazione indipendente dei dati generati dalla partnership pubblico-privato. Ciò significava che noi avremmo dovuto chiedere il permesso a GSK di accedere ai dati derivati dal 'our own' trial e che GSK si riservava il diritto di bloccare in qualsiasi momento la pubblicazione della nostra analisi di quei dati, dopo che il trial era stato completato."

Non sono condizioni che si possono accettare in un progetto collaborativo, a meno di volersi limitare ad essere "il braccio" del privato, come praticamente sempre si aspetta l'industria farmaceutica dai medici e ricercatori che conducono gli studi nelle aziende ospedaliere del servizio sanitario nazionale.

La richiesta dell'Istituto Mario Negri era quella di poter esaminare i "dati grezzi" prima della pubblicazione; è noto quanto la pubblicazione dei dati sia spesso fatta in modo poco trasparente e attendibile. Purtroppo gli studi non sempre vengono resi visibili, non di rado accade che vengano riportati i dati in modo selettivo, cosicché compaiano solo i risultati più vantaggiosi (5, 6). Sarebbe importante per questo una compartecipazione e una condivisione a livello di dati "grezzi". Purtroppo i risultati delle ricerche, le pubblicazioni, la letteratura continuano ad essere fonte di informazione fuorviante (7).

Il senso di questo caso ricorda che la sperimentazione non dovrebbe essere vincolata ad una specifica "confidenzialità" (fondata meramente su ragioni commerciali). Anzi, dovrebbe essere un'occasione per verificare e favorire la capacità di dialogo, all'interno della comunità scientifica e tra questa e la società (compresa l'industria): per questo (e la Dichiarazione di Helsinki in primis lo ricorda) sempre più si deve consolidare l'idea che la sperimentazione deve essere, quanto più possibile trasparente, a cominciare dalla sua registrazione, per arrivare alla sua conduzione e alla pubblicazione dei risultati. La cooperazione tra pubblico e privato deve essere favorita solo laddove si svolga in modo da non ostacolare tutto questo.

1. Krleza-Jeric K., Chan A.W., Dickersin K., et al. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part I). *BMJ* 2005; 330:956-8
2. De Angelis C., Drazen J.M., et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351:1250-1
3. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
4. Banzi R., Bertele V., Demotes-Mainard J., Garattini S., Glud C., Kubiak C., Ohmann C. Fostering EMA's transparency policy. *Eur J Intern Med* 2014; 25:681-4
5. Kasenda B., Schandelmaier S., et al. DISCO Study Group,



Subgroup analyses in randomised controlled trials: cohort study on trial protocols and journal publications. BMJ 2014 Jul 16; 349

6. Dwan K, Altman D.G., Clarke M., et al. Evidence for the selective reporting of analyses and discrepancies in clinical trials: a systematic review of cohort studies of clinical trials. *PLoS Med* 2014; Jun 24, 11(6)
7. Ioannidis J.P. How to make more published research true. *PLoS Med* 2014; 11:e1001747

Alessandro Mugelli, Presidente, e Salvatore de Masi, membro, Comitato Etico Pediatrico della Regione Toscana
(alessandro.mugelli@unifi.it)

La rinuncia dell'Istituto Mario Negri di Milano a partecipare ad un progetto di ricerca finanziato da *Innovative Medicines Initiative* (IMI), che prevedeva una parte di ricerca clinica con un prodotto di proprietà della GlaxoSmithKline, consente di fare alcune riflessioni sul tema assai dibattuto della collaborazione pubblico-privato.

Lo specifico episodio riguarda il progetto COMBACTE (Combating Bacterial Resistance in Europe) che ha lo scopo di favorire lo sviluppo degli antibiotici attraverso la ricerca di modalità innovative per migliorare il disegno e l'implementazione degli studi clinici su nuove molecole (<https://www.combacte.com/?q=node/49>), facilitandone così il percorso registrativo. COMBACTE è parte dell'iniziativa della commissione Europea "New Drugs for Bad Bugs (ND4BB)" finanziata dall'IMI. L'intera attività è finalizzata a contrastare il fenomeno dell'antibiotico resistenza che rappresenta una vera e propria emergenza di sanità pubblica.

Contrastare questa emergenza sanitaria richiede l'impegno di tutta la comunità scientifica attiva nel settore, compresi i ricercatori universitari, le piccole e medie aziende (SME), l'industria farmaceutica, che lavorando insieme potrebbero rivitalizzare la ricerca sugli antibiotici e consentire di averne di nuovi per l'interesse dei pazienti. L'IMI è una partnership pubblico-privata (PPP) tra l'industria farmaceutica, rappresentata dalla EFPIA (Federazione Europea delle Industrie e Associazioni Farmaceutiche) e le Comunità Europee, rappresentate dalla Commissione Europea. IMI prende origine dall'omonima piattaforma tecnologica, lanciata nell'ambito del VI Programma Quadro. Per queste sue caratteristiche sembra rappresentare la piattaforma ideale per questo innovativo progetto. All'iniziativa attualmente aderiscono 3 aziende farmaceutiche, 16 strutture no-profit (università, strutture sanitarie) e una SME.

Il primo farmaco da valutare era un farmaco di proprietà della GlaxoSmithKline (GSK1322322, una molecola che inibisce l'azione di un enzima batterico chiamato peptide deformilasi con potenziale buona efficacia contro germi multi-resistenti coinvolti in infezioni respiratorie e cutanee da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente), una delle tre aziende farmaceutiche coinvolte nel progetto.

La nota pubblicata sul BMJ, firmata da Garattini, Bertelè e Bertolini per l'Istituto Mario Negri, riferisce della decisione di abbandonare la collaborazione per quello che veniva ritenuto un inaccettabile grado di controllo da parte di GSK sul protocollo dello studio, sull'accesso ai dati e sulla pubblicabilità dei risultati di una ricerca finanziata

anche con fondi pubblici. La posizione di GSK è criticata dall'Istituto Mario Negri, anche in considerazione delle attività che GSK sta svolgendo nell'ambito della trasparenza e della condivisione dei dati relativi a studi clinici in corso o terminati (www.clinicalstudydatarequest.com; www.gsk-clinicalstudyregister.com). GSK, in risposta al comunicato dell'Istituto Mario Negri, pur dichiarandosi dispiaciuta della decisione, fa comunque notare come il Mario Negri sia stato l'unico partner pubblico a non avere aderito all'iniziativa per mancanza di trasparenza e giustifica l'impossibilità di una totale apertura alle richieste del Mario Negri per motivi di carattere regolatorio.

Ma lasciando perdere per un momento il caso specifico e affrontando il tema nella sua valenza generale, è indubitabile la rilevanza delle scelte e decisioni metodologiche nel valore di un protocollo clinico. La scelta del miglior *comparator* disponibile, quando si allestiscono studi controllati, è al centro di un importante filone di riflessione denominato "Comparative Effectiveness Research". L'enfasi posta sul trattamento di confronto punta ad indirizzare la ricerca verso la soluzione di problemi di pratica clinica, piuttosto che verso il perseguimento di un'efficacia teorica ambigualmente predittiva dell'efficacia sul campo. E' quindi evidente che la scelta di un farmaco di confronto inadeguato può enfatizzare l'efficacia del farmaco sperimentale, creando aspettative successivamente disattese.

Per quanto riguarda la trasparenza intesa come accesso ai dati e libertà degli autori di pubblicare i risultati degli studi clinici, esistono esigenze generali di trasparenza supportate da un movimento culturale e scientifico, sostenuto anche dal mondo dell'industria farmaceutica (GSK compresa). Rendere pubblici i risultati delle sperimentazioni cliniche e consentire ai pazienti, alle autorità regolatorie, ai ricercatori e ai medici di poterli conoscere e valutare è un percorso che è già iniziato anche a livello europeo, percorso difficile ma auspicabilmente inarrestabile. E' un diritto che esiste indipendentemente da ogni riflessione relativa a questo specifico caso, diritto per i pazienti, grazie ai quali è possibile effettuare la ricerca clinica, e per i ricercatori, che si impegnano in questa importante e delicata attività.

L'esistenza di una irriducibile eterogeneità di posizioni in materia di metodologia della ricerca clinica, rende la trasparenza l'unico valore in grado di garantire l'intelligibilità della ricerca stessa. Sarebbe quindi essenziale l'accesso a tutte le informazioni, comprensive delle scelte tecniche adottate in fase di ideazione, stesura, conduzione, analisi e interpretazione dei dati.

Il fenomeno è tutt'altro che filosofico dal momento che l'intero manuale metodologico messo a punto dall'AHRQ (AHRQ, *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*, April, 2012), relativamente alla metodologia di revisione della letteratura comparativa, è un elogio della trasparenza conseguente alla presa d'atto dell'irriducibile divenire della metodologia scientifica.

Le esigenze di profitto o meglio le conseguenze economiche che uno studio clinico potrebbe comportare non possono né devono essere trascurate. Questo è più evidente quando al tavolo di discussione siedono rappresentanti dell'industria, che, per definizione, fa ricerca per finalità di profitto, ma è rilevante anche per gli studi indipendenti, che potrebbero comunque avere ricadute economicamente vantaggiose anche per soggetti privati. Senza ulteriormente sviluppare questo

aspetto, ci sentiamo di affermare che tali finalità dovrebbero essere sempre esplicitate nel processo decisionale, in modo da togliere ambiguità alle diverse scelte e posizioni al fine di garantire, come minimo, la possibilità di un pubblico giudizio.

L'attenzione al fenomeno del *publication bias*, alla necessità della registrazione obbligatoria di tutti gli studi clinici in apposite banche dati, il fiorire di documenti di indirizzo finalizzati a garantire una adeguata stesura di protocolli clinici ed un "good reporting" dei medesimi, le politiche editoriali in materia di dichiarazione di conflitti di interesse, testimoniano di un crescente interesse per la trasparenza che ci auguriamo possa esitare in una ricerca migliore in grado di dare risposte significative agli interessi di salute dei cittadini-pazienti.

Andrea Paolini, Direttore di Toscana Life Sciences Foundation, Comitato Etico di Area Vasta Sud-Est Toscana, Siena
(a.paolini@toscanalifesciences.org)

Le sperimentazioni cliniche "no profit", quelle cioè finalizzate al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a scopi industriali o commerciali, sono regolate normativamente, in primis, dal D.M. del 17 dicembre 2004. All'articolo 1 del decreto sono indicati con chiarezza i cinque requisiti che la sperimentazione clinica "no-profit" deve possedere per essere definita tale. Tra questi, viene introdotto subito il tema che cercherò di approfondire in questo intervento, ovvero la proprietà del dato. Si legge, in particolare, che "la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengono al promotore", quindi all'ente pubblico o di ricerca non a fini di lucro, che sempre secondo la legge, non può essere il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione clinica o il titolare dell'AIC.

La conduzione di progetti di sperimentazione clinica richiede, come ben sappiamo, costi elevati e una struttura amministrativa e di supporto in grado di far fronte a molte esigenze. Questo spiega in parte perché sia sempre più frequente che il soggetto "no profit" accetti la collaborazione delle aziende farmaceutiche che producono il farmaco/i in studio, a partire dalla fornitura gratuita dello stesso. Negli studi spontanei è indubbio che la "presenza" delle aziende farmaceutiche - consentita dal Decreto - sia cresciuta notevolmente, aprendo non pochi fronti di criticità. Partiamo dal primo, la proprietà e la gestione del dato: l'accesso al dato, per prassi consolidata, dovrebbe avvenire per tutti al momento della pubblicazione dei trial clinici, quindi anche per le aziende farmaceutiche che hanno messo a disposizione "fondi, attrezzature, farmaci, o servizi" per lo svolgimento della sperimentazione. Assistiamo, invece, a una sempre maggiore richiesta da parte delle aziende di accedere al dato in corso di studio, o comunque in anticipo rispetto alla comunità scientifica. Ancor di più il problema si pone nei casi dei cosiddetti studi collaborativi tra ente "no profit" e aziende, come nel caso illustrato dal Prof. Silvio Garattini, nell'articolo pubblicato sul BMJ (2013;347:f5354).

Gli studi previsti dal D.M. del 17 dicembre 2004, in realtà, non comportano alcun vincolo contrattuale tra l'azienda e l'ente "no-profit", cui rimane a tutti gli effetti la proprietà e l'autonomia di gestione nel trattamento del dato. All'art. 2,

comma 7, si legge espressamente che l'utilizzo del supporto o dei contributi da parte delle aziende farmaceutiche non deve modificare la natura no profit dello studio, né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori. Le corrette richieste di accesso ai dati da parte delle imprese per obblighi di farmacovigilanza, motivi di sicurezza e per tutelare diritti di proprietà dell'azienda stessa e/o informazioni riservate, non giustificano però la richiesta di accesso a tutti i risultati in itinere e finali dello studio.

In particolare, non è accettabile che le aziende farmaceutiche rivendichino diritti di prelazione e, addirittura, di proprietà sui risultati con chiaro intento di sfruttamento industriale. Secondo le aziende, rivendicare tali diritti di proprietà intellettuale non va a ledere la natura "no profit" dello studio, perché il diritto di proprietà del dato o di prelazione non implica lo sviluppo industriale a fini commerciali del prodotto. La nostra posizione, come Comitato etico, è un'altra: risulta difficile non ravvisare un fine commerciale o di sfruttamento industriale quando si rivendicano diritti sui dati e sulla proprietà intellettuale derivante dal trial clinico. Infatti, per definizione, nel caso ad esempio di un brevetto d'invenzione siamo di fronte ad un titolo giuridico in forza del quale, al titolare, è riconosciuto un diritto esclusivo di sfruttamento industriale. Oltretutto, e a maggior ragione, coloro che hanno svolto lo studio sono naturalmente i detentori dell'attività inventiva eventualmente scaturente dallo studio stesso, in quanto ideatori dell'"idea" sperimentale. A ciò si aggiunge che, in ogni caso, tali diritti rivendicati dalle aziende, andrebbero a influenzare l'autonomia dello sperimentatore, a cui è riconosciuta la proprietà del dato.

Queste rivendicazioni risultano oltremodo pleonastiche poiché la legge garantisce comunque la libertà di sviluppare ricerca su prodotti già brevettati e impone che, per esempio nei casi di scoperta di una nuova applicazione di un farmaco in sperimentazione, il suo sfruttamento possa avvenire solo in seguito alla concessione obbligatoria di una licenza al titolare del diritto sul prodotto, e quindi all'azienda. Quello che preoccupa l'azienda, piuttosto, è che un dato, una volta pubblicato, non è più brevettabile. Da qui deriva la necessità di non correre il rischio e poter indirizzare il processo per avere accesso alle informazioni prima della pubblicazione. Anche perché non è in discussione l'eventuale acquisizione dei dati (che possono comunque essere ceduti all'azienda farmaceutica finanziatrice purché la cessione avvenga dopo la pubblicazione dei risultati ovvero quando sono divenuti di generale dominio) ma, appunto, il fatto che questo avvenga prima della pubblicazione degli stessi.

Patrizia Funghi, bioeticista, Siena
(patriziafunghi@yahoo.it)

Il tema offerto alla comune riflessione dei lettori, mediante il nostro consueto dialogo interdisciplinare, questa volta non prende spunto dalla storia di un singolo paziente e dei suoi curanti, ma da un contesto che spesso resta sullo sfondo della relazione di cura, poco o affatto visibile per i soggetti che la costituiscono, pur avendo profonde ripercussioni sugli stessi. Quindi dobbiamo precisare che, anche in questa occasione, **l'interesse dei pazienti** (*the best interest*), soggetti e non oggetti di cura, è il tema bioetico alla base



del caso cui fa riferimento l'articolo di Garattini *et all.* sul BMJ: "l'Istituto Mario Negri per la Ricerca Farmacologica, una fondazione non-profit indipendente, si è ritirato da un progetto di *Innovative Medicines Initiative (IMI)*, che prevedeva ricerca clinica e sviluppo di un prodotto di proprietà della GlaxoSmithKline (GSK)".

Il fatto evidenzia una problematica di vaste dimensioni che sta progressivamente acquisendo visibilità anche oltre l'ambito professionale degli addetti ai lavori. E' bene parlarne in termini comprensibili anche al di fuori della comunità scientifica, proprio perché la portata della questione è di dimensioni tali che diventa eticamente rilevante e prioritario portare alla luce ciò che spesso resta in penombra; accendere i riflettori su un problema è il primo passo che ne consente l'analisi e quindi ogni possibile successiva gestione, se non sempre una vera e propria soluzione.

Proviamo innanzitutto ad individuare i soggetti del caso in trattazione: gli enti promotori/finanziatori della ricerca, i ricercatori, i pazienti, ma anche più in generale la comunità scientifica e la società civile regolata dalle leggi dei singoli Stati.

Per una maggiore chiarezza evidenziamo inoltre alcune parole chiave che ricorrono nei contributi: enti no profit, stakeholders, industria, ricerca collaborativa, partnership pubblico-privato, trasparenza, tutela della privacy, accesso ai dati, "errore sistematico di pubblicazione dei dati", "pubblicazione incompleta dei dati".

Infine, elenchiamo alcune criticità emerse dall'articolo di Garattini *et all.*:

- l'accordo sul progetto, scritto da GSK, conteneva decine di pagine di regole e condizioni che avrebbero reso questo studio controllato (reale controllo) da GSK e non uno studio collaborativo;
- la segretezza sui dati clinici implica una indebita espropriazione dei diritti dei ricercatori e dei pazienti coinvolti negli studi (istituzioni pubbliche o indipendenti non-profit contribuiscono allo sviluppo di un farmaco ed i pazienti partecipano "generously volunteering");
- l'imbarazzo e la preoccupazione ("concerned") per le implicazioni di dover dare giudizi sui farmaci senza accesso a tutti i dati rilevanti;
- l'industria continua ad interpretare la partnership pubblico-privato come "obblighi e doveri pubblici" e "vantaggi e privilegi privati".

Ora, con l'aiuto dei contributi pervenuti, possiamo tentare di ricostruire gli aspetti più salienti della questione.

Cipolli puntualizza che la collaborazione pubblico-privato nell'ambito della ricerca scientifica rappresenta una risorsa necessaria per lo sviluppo di nuove terapie, in particolare nell'ambito delle malattie rare. Quale risposta per sostenere tale esigenza nel 2008 è nata l'IMI (*Innovative Medicine Initiative*), una *joint venture* tra l'Unione Europea e l'industria farmaceutica. I fatti mostrano frequentemente che il rapporto pubblico-privato è connotato da una estrema fragilità che secondo Cipolli merita di essere criticamente indagata, senza perdere mai di vista il comune obiettivo delle parti: **il bene dei malati**. Il ricercatore, garante dei diritti del paziente che liberamente e coscientemente decide di partecipare ad uno studio clinico, ha anche nei confronti della collettività, che partecipa nel sostenere la ricerca, il dovere

di assicurare la corretta divulgazione dei risultati, quale premessa necessaria per una reale ricaduta benefica. Infatti, come sottolinea Gagliardini, "la ricerca non correttamente pubblicata comporta importanti conseguenze cliniche, economiche ed etiche: altera il profilo di efficacia-sicurezza delle terapie, aumenta i rischi per i pazienti, consuma preziose risorse, infrange il patto sottoscritto nel consenso informato e tradisce la fiducia dei partecipanti, convinti di contribuire al progresso della scienza". Egli ripercorre le recenti iniziative a favore della *trasparenza* negli studi clinici, quale testimonianza della crescente sensibilità verso questo tema: la petizione internazionale *AllTrials*; il Nuovo Regolamento Europeo che entrerà in vigore nel 2016, con la creazione di una banca dati europea e di un portale informatico gestito dalla Commissione europea che avrà capacità di controllo e sanzione; le recenti iniziative della Fondazione GIMBE in Italia finalizzate anche all'offerta di strumenti operativi che possano supportare il comune cammino di tutti i soggetti coinvolti nella ricerca (istituzioni, comitati etici, riviste, università e enti di ricerca, pazienti ed industrie farmaceutiche).

Quattrucci ci ricorda che la **centralità del benessere dei pazienti**, quale obiettivo comune di tutti i soggetti della ricerca, trova la sua espressione nella nascita del *Patient-Centered Outcomes Research*, finalizzato ad identificare le priorità dei pazienti e introdurle negli obiettivi degli studi clinici. "In questo scenario, fortemente caratterizzato da una scarsità di risorse economiche pubbliche da dedicare alla ricerca, si rende necessario aggregare sinergicamente tutte le forze disponibili tra cui sempre più importanza stanno acquisendo le Associazioni laiche (volontari che si impegnano a raccogliere fondi per la ricerca e a diffondere conoscenze sulle patologie e le opportunità di cura)". In ambito di FC, al fine di poter intensificare la ricerca clinica e di rendere disponibili per i pazienti nuovi farmaci il più rapidamente possibile, Quattrucci sottolinea l'importanza del *Cystic fibrosis Clinical Trial Network (CTN)*, che coopera con le organizzazioni dei pazienti, centralizza la revisione dei protocolli di sperimentazione clinica, in collaborazione con l'industria farmaceutica, standardizza le procedure di ricerca ed i parametri di esito, e collabora strettamente con la *CFF Therapeutics Development Network* degli Stati Uniti, per la revisione e la conduzione di studi mondiali. In questo ambito la ricerca garantisce alti livelli di eticità, ma, afferma ancora Quattrucci, "grande attenzione deve essere posta dai ricercatori, al momento della proposta del contratto da parte della azienda farmaceutica, sulle numerose clausole riguardanti la divulgazione dei dati e la proprietà di essi. Il tema della trasparenza dei dati si collega anche all'importanza delle valutazioni *ad interim* dello studio e a quello più specifico della proprietà dei dati: i risultati dei lavori scientifici sono di coloro che li hanno prodotti direttamente (ricercatori) e indirettamente (pazienti partecipanti alla ricerca)".

Galiotta sottolinea come le finalità di ricercatori, pazienti e industrie divergano e che queste differenze vadano ben comprese per evitare malintesi e delusioni. Chi fa ricerca ha interesse a pubblicare il più presto possibile i propri risultati con ricadute benefiche sull'intera società; inoltre, dove la ricerca è fortemente sostenuta da soggetti laici coinvolti direttamente o indirettamente dalla patologia in studio, è evidente che ci sia un forte interesse ad una completa condivisione dei risultati, in vista di una quanto

più possibile rapida applicazione. Non si può però neppure sottovalutare il fatto che la ricerca scientifica sia in grado di generare dei prodotti al cui ingente valore economico è riconosciuta una ben precisa tutela giuridica, che comporta strategie e tempi diversi, se non addirittura opposti, a quelli desiderati da ricercatori e pazienti. A questo proposito è significativo il caso ricordato da Mastella in ambito di FC: “Si arriva così anche ad accettare che l’industria alla fine possa ricavare enormi profitti dai risultati della ricerca cui hanno collaborato in maniera determinante, con impegno e investimento di energie, ricercatori e pazienti: il caso recente di un farmaco per il trattamento del difetto di base in una parte dei pazienti FC, che faticano a fruire di quel farmaco per il suo enorme costo, appare emblematico”. Come gestire allora queste inevitabili questioni conflittuali? Mastella denuncia una “debolezza della comunità scientifica e una sua grande frantumazione di gruppi che mai si pongono insieme il problema etico e scientifico di questi studi multicentrici controllati dall’industria”. Inoltre egli richiama la necessità di unione “per costruire massa critica nel promuovere e condurre seri studi clinici multicentrici”, in quanto “è venuto forse il tempo che la comunità scientifica incominci a discutere con l’industria ciò che questa propone e si contratti con essa, prima dell’adesione, le condizioni metodologiche con cui si intende partecipare a studi collaborativi nonché l’opportunità/necessità di trasparenza dei dati dello studio e del loro utilizzo da parte della comunità scientifica, nella visione generale del progresso scientifico. E’ una delle tante nostre illusioni?”.

Vorrei, se possibile, introdurmi nel provocatorio quesito di Mastella ricordando l’enorme potere delle illusioni, almeno nella forza che esse hanno di tacciare un cammino, una direzione; è un po’ come inseguire la linea dell’Orizzonte che si sposta sempre più avanti rispetto al nostro procedere (non credo sia casuale la scelta del titolo di questa rivista!). Ci prefiggiamo forse una meta troppo alta? Consoliamoci allora con la saggezza di Seneca: “Non è perché le cose sono difficili che non osiamo, è perché non osiamo che sono difficili”.

Vorrei aggiungere inoltre che la bioetica è abituata a gestire conflitti di valori e i professionisti sanitari lo fanno abitualmente, ma non è detto che riescano a farlo sempre bene; sicuramente si è compreso che non è l’istintivo buon senso del singolo professionista che può garantire l’interesse del singolo paziente all’interno di una singola storia; si è più volte sottolineato, anche nel corso dei contributi pubblicati in questa rivista, come il metodo bioetico non abbia niente a che fare con le vedute personali dei professionisti, i cui interessi, inclinazioni, valori, potrebbero sempre essere più o meno divergenti da quelli dei pazienti. Non ci stupiamo che anche il mondo della ricerca sia caratterizzato da un complesso groviglio d’interessi, che deve non solo essere dichiarato, ma soprattutto gestito mediante un adeguato bilanciamento. Il criterio del bilanciamento è ciò che orienta le scelte in molteplici ambiti della vita sociale, non solo la bioetica ma la legge stessa lo assume come fondamento di ogni giudizio, laddove gli interessi arrivano a confliggere. Ciò che diventa fondamentale è, come sempre, la preliminare individuazione e condivisione dei valori e degli obiettivi, operazione che non può non avvenire in un contesto comunitario di società civile, dove le norme scritte hanno la duplice funzione di orientare preventivamente il cammino e di ricondurlo nei binari, qualora ci siano stati deragliamenti (mai a costo zero).

Ne è un esempio la Dichiarazione di Helsinki (ottobre 2013) richiamata opportunamente da Marsico: *Registrazione della ricerca, pubblicazione e diffusione dei risultati*

29. Ogni studio che coinvolge soggetti umani deve essere registrato in una banca dati pubblica, prima dell’inserimento del primo soggetto

30. I ricercatori, gli autori, gli sponsor, i curatori e gli editori hanno doveri etici riguardo alla pubblicazione e la diffusione dei risultati della ricerca. I ricercatori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche che coinvolgono soggetti umani e sono responsabili della completezza e accuratezza dei loro rapporti sulla ricerca. Tutte le parti coinvolte dovrebbero attenersi alle linee guida accettate per redigere in modo etico i resoconti del lavoro svolto. I risultati negativi e inconcludenti, allo stesso titolo di quelli positivi, devono essere pubblicati o comunque resi pubblici. Le fonti di finanziamento, l’appartenenza istituzionale e i conflitti di interesse devono essere dichiarati nella pubblicazione. I rapporti della ricerca non conformi con i principi della presente Dichiarazione non dovrebbero essere accettati per la pubblicazione.

Alla luce di questi principi il mondo della ricerca, nei suoi molteplici soggetti, deve organizzare le proprie attività e al contempo non accogliere, non realizzare ciò che da questi confini si discosta.

Marsico, a proposito del caso in trattazione, afferma che “Il senso di questo caso ricorda che la sperimentazione non dovrebbe essere vincolata ad una specifica “confidenzialità” (fondata meramente su ragioni commerciali). Anzi, dovrebbe essere un’occasione per verificare e favorire la capacità di dialogo, all’interno della comunità scientifica e tra questa e la società (compresa l’industria): per questo (e la Dichiarazione di Helsinki *in primis* lo ricorda) sempre più si deve consolidare l’idea che la sperimentazione deve essere, quanto più possibile trasparente, a cominciare dalla sua registrazione, per arrivare alla sua conduzione e alla pubblicazione dei risultati. La cooperazione tra pubblico e privato deve essere favorita solo laddove si svolga in modo da non ostacolare tutto questo”.

Anche Mugelli e De Masi evidenziano come in ambito di trasparenza, questione tutt’altro che filosofica ma metodologica, il cammino sia già iniziato e ci possiamo solo impegnare per consolidarlo: “Il fenomeno è tutt’altro che filosofico dal momento che l’intero manuale metodologico messo a punto dall’AHRQ (AHRQ, *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*, April, 2012), relativamente alla metodologia di revisione della letteratura comparativa, è un elogio della trasparenza conseguente alla presa d’atto dell’irriducibile divenire della metodologia scientifica...L’attenzione al fenomeno del *publication bias*, alla necessità della registrazione obbligatoria di tutti gli studi clinici in apposite banche dati, il fiorire di documenti di indirizzo finalizzati a garantire una adeguata stesura di protocolli clinici ed un “good reporting” dei medesimi, le politiche editoriali in materia di dichiarazione di conflitti di interesse, testimoniano di un crescente interesse per la trasparenza che ci auguriamo possa esitare in una ricerca migliore in grado di dare risposte significative agli interessi di salute dei cittadini-pazienti”.

In questo complesso scenario occorre orientarci conoscendo con esattezza il quadro giuridico che sottende al problema; allo scopo l’articolo di Paolini ci guida con



precisione ed esattezza in un ambito dove anche i ricercatori devono imparare a navigare, se vogliono essere interlocutori autorevoli delle industrie, invece di essere rassegnati ad un ruolo marginale da cui poter comunque trarre almeno alcuni vantaggi. Come ben riassume Mastella, i motivi per cui i ricercatori clinici prendono parte a protocolli sui quali non hanno nessuna voce in capitolo, sono in genere i seguenti: “il sentirsi parte (con orgoglio) di un grande progetto aperto a nuove possibilità di cura, la possibilità che gli eventuali risultati positivi consentano a quel centro di utilizzare tempestivamente e prima di altri nei propri pazienti il farmaco testato con successo; il ritorno economico che la partecipazione consente a quel gruppo ospedaliero; ma anche la consapevolezza che solo attraverso studi multicentrici di grande spessore sia possibile contribuire a trovare soluzioni a problemi non risolti, come quello della fibrosi cistica”.

Sembra di poter dire che, fondamentalmente, la forma più alta di potere in mano alla comunità scientifica e alla comunità dei pazienti sia quella di dire “no”, nella consapevolezza che l'interlocutore apparentemente più forte (industria) ha estrema necessità di contrattare proprio con i soggetti “deboli”, senza i quali non esisterebbe neppure. Se questi però non hanno consapevolezza della propria forza, il bilanciamento degli interessi non verrà mai neppure ricercato e tantomeno raggiunto.

Al termine di questa sintesi, richiamiamo l'attenzione sull'interessante contributo di Samaja che accende un riflettore su un'importante rivoluzione già in atto, su un cambio di paradigma che si intravede all'orizzonte, quale concreta possibilità di rottura (spostamento del baricentro del conflitto) della rigida e apparentemente irrisolvibile contrapposizione di interessi tra ricercatori e industria: si

tratta del ruolo di un terzo soggetto, gli *stakeholders* (ovvero il mondo dei pazienti e dei loro familiari), i quali hanno forti interessi a sollecitare l'intervento dei ricercatori su certi temi. In questo scenario la vittoria non sarebbe di uno dei due contendenti, ma dell'**interesse** (alleviamento delle conseguenze di una malattia o sua risoluzione) **di cui i pazienti sono portatori**.

Secondo Samaja, a fronte di una scarsità di risorse pubbliche, “è arrivato il momento degli *stakeholders*, che potrebbero configurarsi come chi può condizionare il successo del privato. I proventi dell'industria farmaceutica, infatti, provengono proprio dagli *stakeholders* che acquistano i prodotti proposti e alimentano il privato. E' evidente che gli *stakeholders* si potrebbero anche configurare in una posizione di forza rispetto al privato, almeno in un contesto di libero mercato, e paradossalmente potrebbero anche essere loro, e non il privato, a dialogare coi ricercatori, proponendo e finanziando obiettivi di ricerca utili con ricadute positive sul loro terreno. Sempre paradossalmente, il settore privato potrebbe addirittura comparire solo come il mezzo che gli *stakeholders* possiedono per soddisfare le necessità che li hanno portati a costituire *lobbies* alle volte potenti”. Samaja porta ad esempio di questo l'interessante e recentissima notizia (New York Times del 19 nov 2014) che la *US Cystic Fibrosis Foundation* riceverà da Vertex Pharmaceuticals US\$ 3.3 bilioni (a fronte di un investimento 20 volte minore) come *royalties* per la vendita di Kalydeco, il primo farmaco mirato a curare la malattia e non i suoi sintomi.

La riflessione fin qui condotta non credo possa ritenersi conclusa, ma è certo che rispetto ad alcuni anni fa la linea dell'orizzonte sembra un po' meno lontana o se non altro più nitida.



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: I. Lesmo

QUESITI IN MEDICINA NARRATIVA: CHE COS'È, COME SI USA E QUANDO SI APPLICA

Percorrendo le narrazioni fino ad oggi presentate su Orizzonti FC abbiamo avuto modo di dedicarci ad uno dei tanti aspetti della medicina narrativa. Abbiamo esaminato vissuti di operatori, pazienti e loro parenti allo scopo di individuare le modalità con cui il disagio è stato concepito e rappresentato. Infatti, è in base alle specifiche concezioni e rappresentazioni del disagio - in base cioè a come esso viene *costruito* - che andrà strutturandosi l'esperienza di malattia. La stessa pratica di cura sarà tanto più efficace quanto più agirà sul disagio nel suo complesso, considerando quest'ultimo un'esperienza intersoggettiva, piuttosto che un solo insieme di dati biologici.

D'altra parte, se questo è senza dubbio uno dei possibili obiettivi della medicina narrativa non è certamente l'unico. Sempre più essa viene diversificandosi e pluralizzandosi nei suoi usi, negli scopi e negli intenti. Alla disamina delle narrazioni proposte da chi è protagonista della relazione di cura, si affiancano le numerose raccolte di tali storie, le analisi qualitative e quantitative di queste ultime a scopi di ricerca, così come le numerose proposte di testi multimediali inerenti a malattia e cura a scopi didattici e formativi. Tutto ciò trova spazio entro la definizione, sempre più estesa ed estensibile, di medicina narrativa. Questa, se per un verso ha evidenziato i rischi assunti dall'ipertecnologismo di una certa medicina delle evidenze, dall'altro ha scoperchiato un calderone piuttosto informe di pratiche che a vario titolo si sono auto-definite proprio nei termini di medicina narrativa.

Nel tentativo di riordinare tali pratiche e conferire loro legittimità e riconoscimento, l'Istituto Superiore di Sanità ha promosso quest'anno la prima Consensus Conference sulle "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico assistenziale, per le malattie rare e cronico degenerative" che si è tenuta a Roma nei giorni 11 e 12 giugno. Le linee di indirizzo sono state poi presentate il giorno successivo al Convegno internazionale "Narrative medicine and rare diseases". Poiché si tratta delle prime raccomandazioni in Europa sul tema della medicina basata sui racconti, vale certamente la pena dedicare uno spazio della nostra rubrica alle conclusioni elaborate in quell'occasione che, peraltro, si sono proposte di integrare una certa medicina narrativa alla medicina *evidence based*.

La Consensus Conference

L'interesse dell'Istituto Superiore di Sanità per la medicina narrativa risulta evidente già da alcuni anni: risale infatti al 2009 il primo Convegno Nazionale "Malattie rare e medicina narrativa" organizzato dal CNMR, convegno che si è poi ripetuto con cadenza annuale sino al 2012, quando è stato proposto il First International Congress "Narrative medicine and rare diseases". Se questi eventi erano stati occasione per confrontarsi su tematiche inerenti alla medicina narrativa - peraltro in presenza di ospiti di spicco, quali Brian Hurwitz e Rita Charon - essi avevano senz'altro illustrato quell'eterogeneità di pratiche e iniziative sul tema che erano andate innestandosi sul territorio nazionale negli ultimi anni.

È probabilmente da tale constatazione che, più recentemente, si è scelto di esaminare la medicina narrativa ricorrendo ad una metodologia maggiormente formalizzata e ormai conosciuta in ambito biomedico, quale la Consensus Conference. Attività multiprofessionale per definizione, la Consensus Conference mira a individuare un accordo tra diversi pareri su tematiche controverse, favorendo la definizione di linee di indirizzo condivise. È proprio a questo scopo che l'11 ed il 12 giugno scorso alcuni esperti in ambito medico, infermieristico e psicologico, insieme a studiosi di discipline socio-umanistiche, ad esponenti delle associazioni dei pazienti e ad esperti in comunicazione hanno partecipato alla conferenza, dopo un lungo lavoro di indagine e ricerca protrattosi per più di un anno.

In base alla loro esperienza sul campo, così come ad un'accurata revisione della letteratura internazionale in tema di medicina narrativa, essi hanno mirato a rispondere a tre diversi quesiti, con lo scopo ultimo di elaborare alcune linee di indirizzo "*evidence based*" per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale.

"Qual è la definizione di medicina narrativa?"; "Quali sono le metodologie e gli strumenti utilizzati nella medicina narrativa?"; "Quale può essere l'utilità e in quali ambiti e contesti (esperienze applicative)?": questi i tre quesiti sui quali si è riflettuto per elaborare soluzioni condivise.

Cruciali nelle risposte fornite ad ogni quesito sono risultate le possibilità di integrare la medicina narrativa all'interno della pratica clinica, con l'obiettivo di migliorare quest'ultima sia a livello assistenziale, sia a livello organizzativo.

La medicina narrativa è stata infatti definita una "metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa". Si è inoltre aggiunto che "la narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura". Presupponendo una netta distinzione tra medicina *evidence based* e medicina narrativa, il primo quesito ha inoltre evidenziato la necessità di un'adeguata integrazione tra le due, allo scopo di una maggior completezza, personalizzazione, efficacia ed appropriatezza delle pratiche clinico-assistenziali.

Anche per quanto concerne le metodologie e gli strumenti della medicina narrativa - temi inerenti al secondo quesito - si



è sottolineato come obiettivo principe il poter garantire un *empowerment* delle pratiche di cura, questa volta soprattutto a livello organizzativo. Così, pur nella estrema variabilità di strumenti e metodiche (dal colloquio alle interviste, dalle *parallel charts* allo *Story Sharing Intervention*, dalla scrittura riflessiva al narratore vicario, dal *Time Slips* alla videointervista) si è attribuito alla medicina narrativa il compito di migliorare e potenziare la cosiddetta medicina delle evidenze.

Simile obiettivo si esplica ulteriormente nell'analisi dell'ultimo quesito, riferito agli ambiti di utilizzo della medicina narrativa. Questi ultimi, infatti, riguarderebbero contemporaneamente: "la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione; l'aderenza al trattamento; il funzionamento del *team* di cura; la consapevolezza del ruolo professionale e del proprio mondo emotivo da parte degli operatori sanitari e socio-sanitari; la prevenzione del *burn-out* degli operatori sanitari e dei *caregiver*; la promozione e l'implementazione dei PDTA; l'ottimizzazione delle risorse economiche; la prevenzione dei contenziosi giuridici e della medicina difensiva".

Pur non disconoscendo la multiformità delle pratiche riferite a medicina narrativa, dunque, la Consensus ne ha formalizzato un certo riordinamento, atto a ricondurla a tutti gli effetti all'interno della clinica medica, così come delle attività sanitario-organizzative dedicate a malattie rare e cronico degenerative.

Nell'invitare ad un'adeguata integrazione tra la cosiddetta medicina *evidence based* e la medicina narrativa, la Consensus si è inoltre raccomandata di inserire corsi per lo sviluppo delle opportune competenze comunicative nei percorsi formativi dei professionisti socio-sanitari. Inoltre ha sostenuto la necessità di promuovere ricerche condotte con metodi misti (insieme qualitativi e quantitativi) in grado di consolidare il legame tra le due prassi. Soprattutto nel caso di malattie complesse, croniche e poco diffuse si è dunque riconosciuto

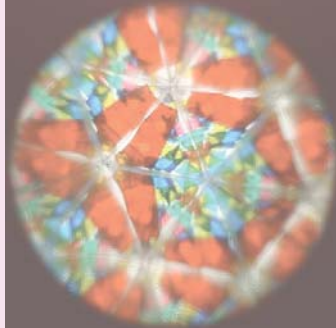
come effettivamente imprescindibile il legame tra il dato clinico e il vissuto soggettivo; tra la traccia biologica e la rappresentazione che di un certo disagio viene rielaborata dai singoli soggetti che vi si avvicinano e che, creativamente, costruiscono intorno ad esso specifiche pratiche di cura.

Se in questo modo un prezioso passo avanti è stato fatto a livello pubblico, è tuttavia importante evitare che la medicina narrativa sia ricondotta *in toto* ad una pratica rilevabile attraverso le prove. Ciò infatti rischierebbe di codificare quest'ultima in maniera troppo rigida, riducendone la spontaneità e la libertà di improvvisazione. È infatti proprio la dimensione aperta, creativa e intersoggettiva a costituire la ricchezza narrativa e a garantire alle parole il potere "di far accadere le cose" (vedi Orizzonti FC, n. 3 - 2012). È dunque importante gestire con cura la complicata opposizione tra pratiche narrative, che richiedono metodi di applicazione intersoggettivi e qualitativi, e pratiche basate sulle evidenze, che tendono invece alla ricerca di un'oggettività associata a metodologie di tipo quantitativo. L'integrazione tra le due, in conclusione, deve giocarsi sapientemente, mantenendo un equilibrio tale da garantire alla medicina narrativa di legittimarsi agli occhi dell'*evidence based medicine*, pur senza perdere la propria pulsione creativa - motore della narrazione stessa. È proprio questa, forse, la sfida maggiore a cui la Consensus Conference di giugno ci ha chiamato a partecipare nel prossimo futuro.

Riferimenti bibliografici:

- - Materiale raccolto e redatto a cura dell'Ufficio Stampa dell'Istituto Superiore di Sanità, <http://www.iss.it/cnmr/news/cont.php?id=2443&lang=1&tipo=3>

Ilaria Lesmo, antropologo, Torino
(ilalesmo@email.it)



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

A CFTR POTENTIATOR IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND THE G551D MUTATION

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bett SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Kontan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS for the VX08-770-102 Study Group

N Engl J Med 2011; 365:1663-72

RIASSUNTO

Lo studio, pubblicato su NEJM a novembre '11 (condotto otto tra giugno'09 e gennaio '11), descrive per la prima volta l'utilizzo per via orale di un potenziatore di CFTR (ivacaftor o VX-770) in pazienti con fibrosi cistica e con mutazione G551D su uno o entrambi gli alleli. E' uno studio di fase 3, randomizzato a doppio cieco, placebo-controllo, internazionale.

I soggetti inclusi nello studio (161 di cui 83 hanno ricevuto almeno una dose di ivacaftor e 78 trattati con placebo) erano di eta' superiore a 12 anni (età media 25.5 anni) con un valore di FEV₁ compreso tra 40 e 90% del predetto (media del FEV₁ era 63.3%), di cui 52% di sesso femminile. Ivacaftor o placebo veniva somministrato ogni 12 ore alla dose di 150 mg per 48 settimane.

Il primo endpoint di efficacia è stato considerato il cambiamento assoluto del valore di FEV₁ % predetto dopo 24 settimane di trattamento rispetto al valore basale.

Come endpoints secondari sono stati identificati il cambiamento percentuale del valore di FEV₁ % predetto rispetto al valore basale, durante le 48 settimane di durata dello studio, l'epoca della prima esacerbazione polmonare (alla 24esima settimana e 48esima settimana), la comparsa di sintomi respiratori soggettivi (alla 24esima e 48esima settimana) attraverso la raccolta di un questionario (CFQ-R); la modificazione del peso dall'avvio del trattamento dopo 24 e 48 settimane; il cambiamento della concentrazione di cloro nel sudore come misura del funzionamento del canale misurato dopo 24 e 48 settimane.

Come unico criterio di sospensione del trattamento è stato considerato l'elevazione delle transaminasi (ALT o AST) più di 8 volte la norma oppure più di 5 volte la norma per un tempo superiore alle due settimane, o l'elevazione della bilirubina per più di due volte la norma o ittero in associazione ad una elevazione delle transaminasi di oltre 3 volte.

217 pazienti sono stati screenati per l'eleggibilità ma 167 sono stati randomizzati; 83 assegnati al braccio placebo e 84 al braccio ivacaftor. I persi al follow-up sono stati 10 pazienti nel braccio del placebo e 6 pazienti nel braccio del trattamento. In totale 78 pazienti hanno ricevuto placebo

e 68 hanno completato lo studio a 48 settimane. Di questi, 67 sono passati allo studio PERSIST (studio in aperto con assegnazione del farmaco a tutti i soggetti inclusi). 83 hanno ricevuto ivacaftor e di questi 77 hanno completato le 48 settimane di trattamento e sono entrati tutti nello studio PERSIST.

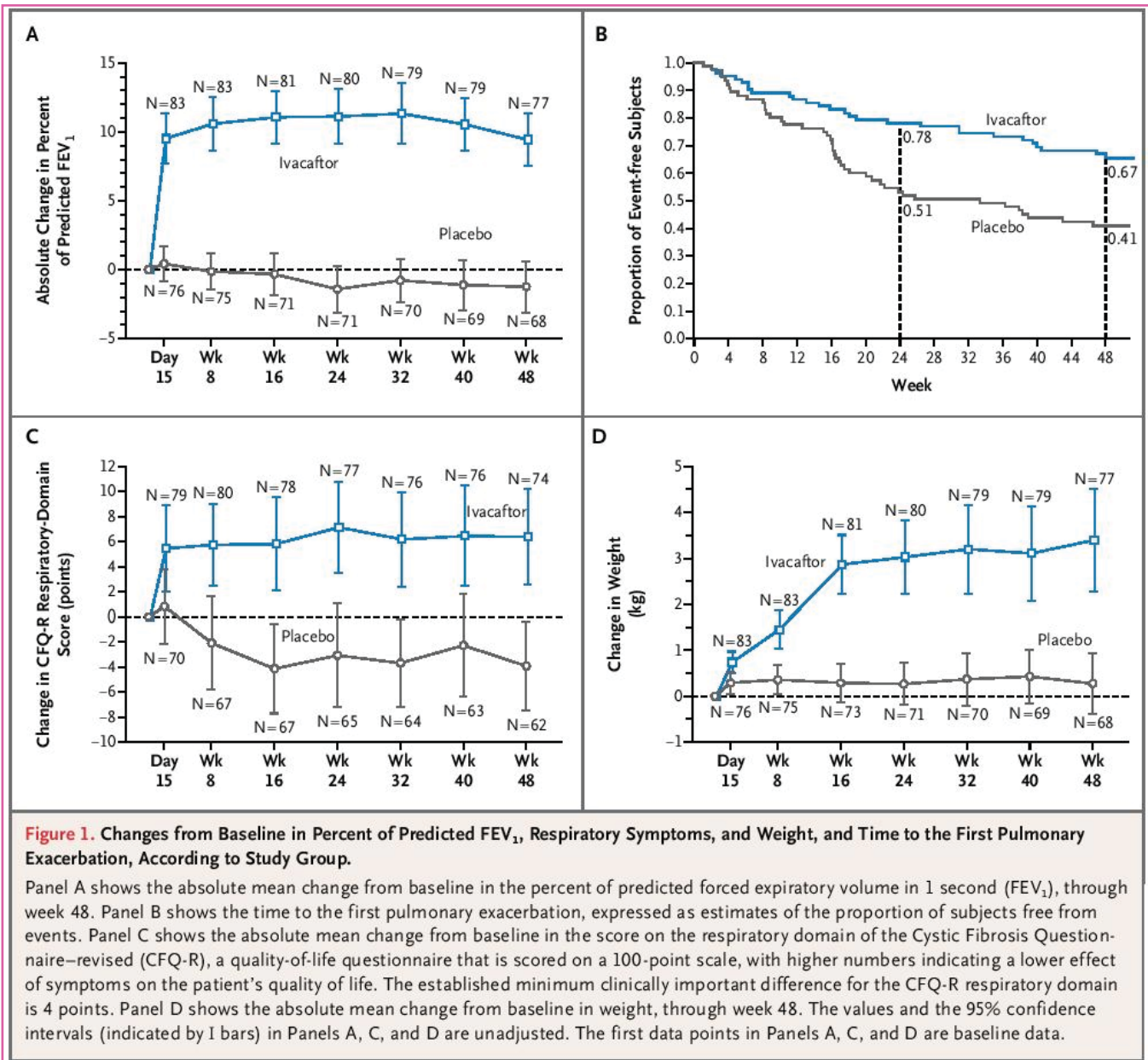
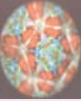
I pazienti durante tutta la durata dello studio hanno continuato a ricevere le cure standard (eccetto che per la soluzione ipertonica, non autorizzata in USA).

Dopo 24 settimane (endpoint primario) l'incremento medio di FEV₁ nel braccio del trattamento e' stato di 10.4 punti di % predetto. In particolare, nei pazienti in trattamento con dornase alfa (69%) con azitromicina (63%) e con tobramicina (39%) l'incremento medio del FEV₁ e' stato del 17.2% rispetto al valore basale. Complessivamente un incremento del FEV₁ di almeno il 5% si è osservato nel 75% dei pazienti a 48 settimane.

Alla fine dello studio (48 settimane) il 67% di pazienti in trattamento con ivacaftor era libero da esacerbazioni polmonari (endpoint secondario) contro il 41% del gruppo placebo (hazard ratio 0.455). E' stata inoltre registrata una riduzione dei giorni di ospedalizzazione, del numero totale e durata delle esacerbazioni e delle esacerbazioni che hanno necessitato di antibiotico in vena (endpoint terziari). Quelli che hanno ricevuto ivacaftor hanno presentato un incremento significativo del peso rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo.

Il valore del cloro nel test del sudore ha mostrato un decremento significativo (- 48.1 mmol/L), già evidente dopo 2 settimane di trattamento e che si è mantenuto per tutta la durata dello studio, portando il cloro a valori sotto quelli definiti soglia per la fibrosi cistica.

Gli effetti collaterali durante le 48 settimane di trattamento sono stati simili nei due gruppi seppure maggiori nel gruppo ivacaftor; solo un paziente, appartenente al gruppo placebo, ha sospeso definitivamente il trattamento per distress respiratorio. I sintomi più frequenti nel gruppo ivacaftor sono stati la cefalea, l'infezione delle alte vie aeree, la congestione nasale, il rash e confusione. Effetti avversi seri sono stati più frequenti nel gruppo placebo (esacerbazione dell'infezione respiratoria ed emottisi). L'incremento dei valori di enzimi epatici di oltre due volte e' stato simile tra ivacaftor e placebo.



COMMENTO DEL CLINICO

Anche se non considerata come endpoint primario, la normalizzazione del test del sudore a valori inferiori alla soglia definita patologica appare essere il dato più interessante, anche da un punto di vista del clinico. E' ipotizzabile infatti che le differenze documentate nell'outcome primario e in quelli secondari, a differenza di quanto avviene per altri trattamenti, possano essere sostenute a lungo termine. La correzione del difetto di base e' il presupposto per ipotizzare che tali cambiamenti possono rimanere stabili nel tempo.

L'incremento assoluto del FEV₁ a 24 e 48 settimane nel gruppo ivacaftor indica che tale farmaco e' sicuramente associato ad un miglioramento della funzione polmonare. D'altro canto sappiamo che la variazione media del FEV₁ non è il parametro migliore per valutare l'efficacia reale di una terapia cronica in quanto dipendente da altre variabili come ad esempio il danno polmonare già esistente. E' difficile ipotizzare che danni strutturali polmonari possano essere influenzati da questa come da altre terapie. Sarebbe più utile conoscere i dati sul declino medio annuo del FEV₁. E' auspicabile che queste informazioni si possano ricavare dallo studio di estensione. Un'altra modalità di valutazione dell'efficacia del trattamento (in termini di arresto di progressione della malattia polmonare) potrebbe essere l'utilizzo di esame radiologico TC, per la quale esistono score validati per lo studio della progressione del danno polmonare. E' singolare come endpoints considerati terziari dagli autori diano in realtà informazioni cliniche fondamentali. E' di notevole interesse infatti, sia per il clinico, sia per il paziente da sottoporre al nuovo trattamento, sapere che nel corso dello studio il trattamento con ivacaftor dimezza il rischio di avere un'esacerbazione polmonare; riduce la durata delle stesse, il rischio di ospedalizzazione e la necessità di dover fare antibiotico e.v. A nostro avviso questo è un dato, se confermato nell'estensione dello studio, di grande rilievo. Un altro dato rilevante è quello relativo al miglioramento dello stato nutrizionale, indice di miglioramento dell'infiammazione polmonare ma anche espressione di un'attività del farmaco a livello intestinale.

Riguardo ai non responders, circa il 25% del braccio ivacaftor non ha presentato modificazioni della funzione polmonare; gli autori legano questo dato a possibili infezioni respiratorie presentate durante il trattamento e ad un'età media lievemente più elevata seppure un'analisi di tali pazienti mostri rispetto al braccio controllo un'omogeneità dei dati. Potrebbe dipendere da fattori genetici non conosciuti in atto, verosimilmente condizionati da ivacaftor.

Maria Cristina Lucanto, Messina (lucanto@unime.it)

COMMENTO DEL METODOLOGO

L'articolo del NEJM (Ramsey, 2011) non ha bisogno di molti commenti. E' già noto ai clinici della FC essendo stato ampiamente presentato e ormai è diventato un articolo storico sull'efficacia dell'ivacaftor.

Forse uno dei punti che pochi sottolineano è il fatto che dei 217 soggetti potenzialmente includibili, 50 hanno dovuto essere scartati per il non soddisfacimento dei criteri di inclusione (si veda l'appendice con le informazioni supplementari). Questo restringe ulteriormente il campo dei già rari pazienti trattabili. Ma sappiamo che successivamente a questo trial il farmaco è stato testato o sono tuttora in corso gli studi, per altre mutazioni ed altre età. Effetti avversi: alcuni sono più numerosi nel gruppo placebo (quelli legati all'evoluzione della malattia), altri sembrano veri e propri effetti collaterali del farmaco (cefalea, vertigini, rash, ecc) comunque non tali da determinare la sospensione della terapia.

Roberto Buzzetti, Bergamo (robuzze@gmail.com)

CALEIDOSCOPIO

THE PREDICTIVE POTENTIAL OF THE SWEAT CHLORIDE TEST IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH THE G551D MUTATION

Seliger VI, Rodman D, Van Goor F, Schmelz A, Mueller P

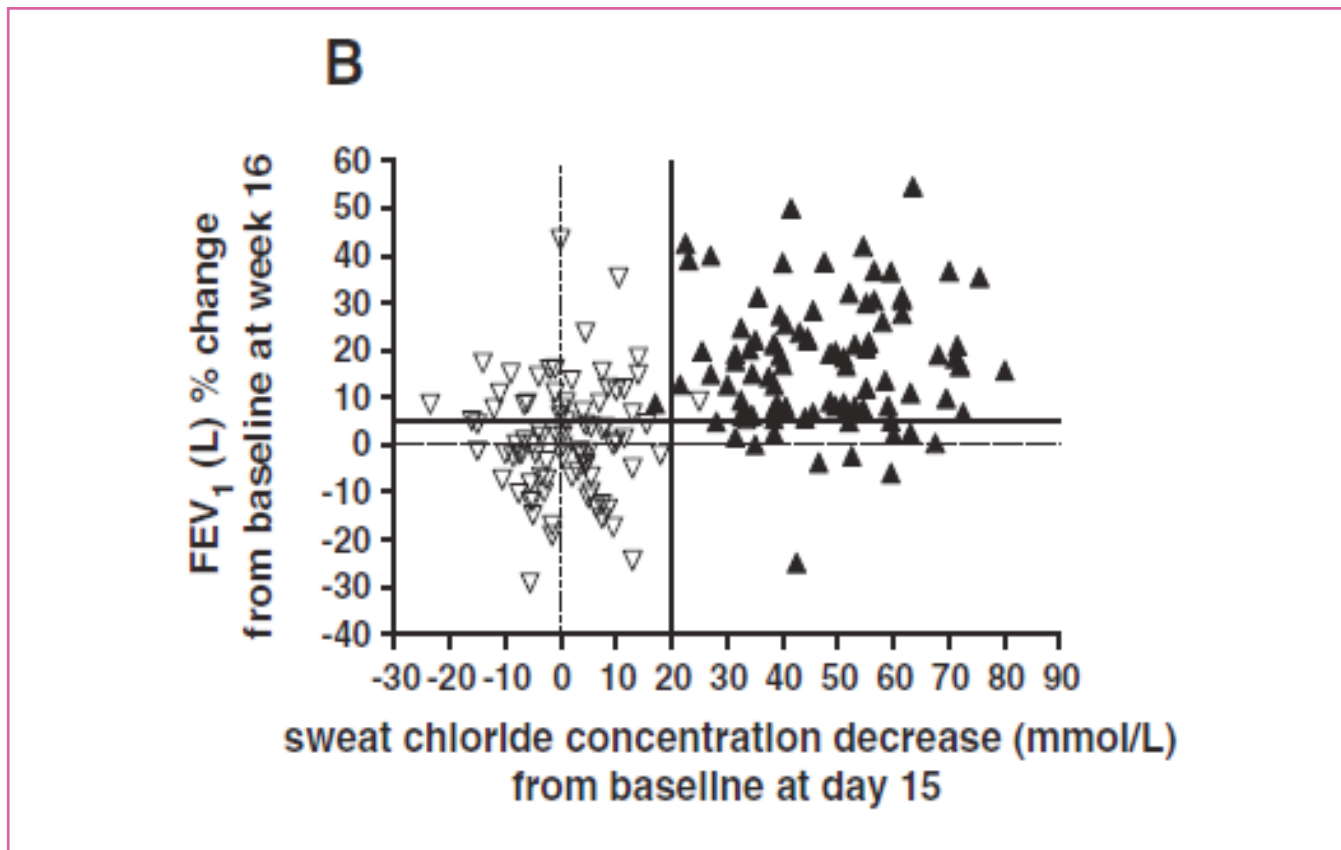
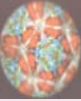
J Cyst Fibros 2013; 12:706-13

RIASSUNTO

Si tratta di un'analisi "post hoc" per determinare quanto la riduzione del valore del cloro nel sudore, dopo due settimane di trattamento con ivacaftor, possa essere predittivo dell'incremento del FEV₁ e del peso dopo 16 settimane di trattamento. I dati sono stati ottenuti da due studi multicentrici a doppio cieco eseguiti su pazienti con fibrosi cistica e portatori su un allele di una mutazione definita di gating (G551D). I due studi hanno rispettivamente coinvolto una coorte di 161 pazienti di età superiore o uguale a 12 anni (primo studio), e 52 pazienti di età compresa tra i 6 e gli 11 anni (secondo studio). Nei due studi un totale di 109 pazienti hanno ricevuto 150 mg di ivacaftor ogni 12 ore e 104 hanno ricevuto placebo. Il valore del cloro nel sudore è stato misurato nei due studi.

L'analisi ha focalizzato l'interesse sui valori all'avvio del trattamento e dopo 15 giorni. Il valore del cloro al 15esimo giorno di trattamento ha mostrato un PPV di 86%, un NPV di 65%, una sensibilità di 73.9% ed una specificità di 80.9% per un incremento del FEV₁ superiore o uguale al 5% rispetto al valore di base, alla 16esima settimana. Nei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto ivacaftor e in cui è stato registrato un decremento dei valori di cloro nel sudore superiore o uguale a 40 mmol/L dopo 15 giorni di trattamento si è osservato alla 16esima settimana un incremento medio di peso di 11.2% rispetto al 6% osservato in quelli con un decremento di cloro ridotto.

Nelle conclusioni gli autori sostengono che l'entità di riduzione del cloro nel sudore dopo 15 giorni di trattamento con ivacaftor può essere sufficientemente predittivo per individuare pazienti che mostreranno un miglioramento della funzione polmonare e del peso.



COMMENTO DEL CLINICO

Essendo uno studio di analisi di studi già condotti, la conclusione degli autori e cioè che la modificazione dei valori di cloro nel sudore possa essere predittiva della risposta a lungo termine del trattamento sembra irrilevante da un punto di vista del clinico, non fornendo informazioni rispetto ai pazienti non responders, ad esempio, anche se portatori di uguale “altra” mutazione. Questi dati erano attesi da parte del clinico per fornire attraverso un endpoint surrogato la risposta al trattamento con le variazioni ad essa correlate. Di fatto non sarà possibile fare questo per cui all’avvio del trattamento bisognerà oltre che verificare l’andamento del cloro nel sudore anche misurare le altre variabili (funzione respiratoria, peso) per stabilire se prescrivere o meno la terapia.

L’analisi dei dati e quindi i risultati nascono da esercizi statistici di scarso valore pratico, considerando che il trattamento dovrà essere praticato da pazienti che confidano in un miglioramento oggettivo.

Maria Cristina Lucanto, Messina (lucanto@unime.it)

COMMENTO DEL METODOLOGO

Ben altro approfondimento metodologico merita l’articolo di V.I. Seliger. L’obiettivo principale è quello di capire in che misura una variazione del cloro nel sudore al quindicesimo giorno di trattamento (con ivacaftor o con placebo) possa essere predittiva di miglioramento del FEV₁ dopo 16 settimane. Questo utilizzo interessante dei dati clinici porta gli autori a trattare il valore assoluto o la variazione di cloro sudorale come un test diagnostico/prognostico e la variazione

di FEV₁ come condizione da predire, tanto che gli outcomes indicati nei risultati sono la sensibilità, la specificità e i valori predittivi del test (per queste definizioni si faccia riferimento al precedente numero di Caleidoscopio in Orizzonti FC), nei confronti della condizione indagata. I risultati sono dei valori incoraggianti di predittività.

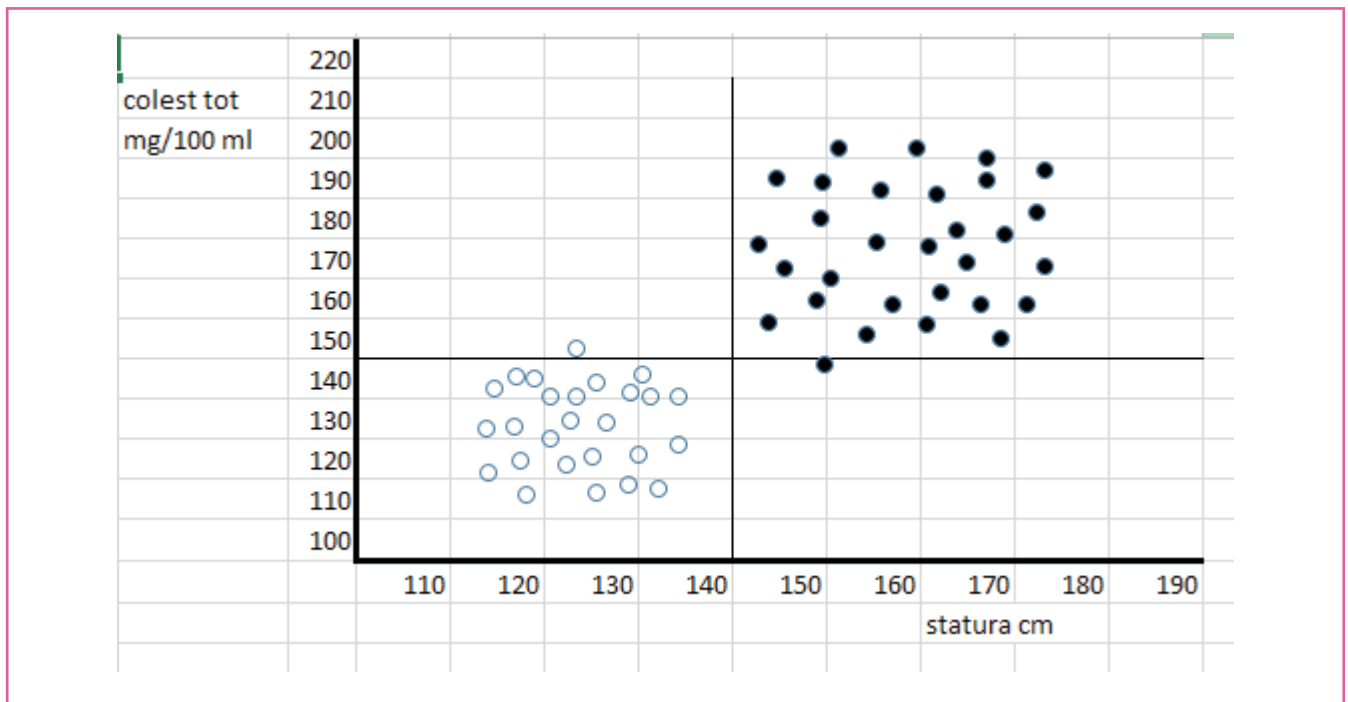
Ma, ahimè, non si avvedono del grave bias che stanno commettendo. Infatti sia nel gruppo trattati con placebo che nel gruppo dei trattati con ivacaftor, i valori del coefficiente di correlazione lineare tra variazioni del cloro nel sudore e variazioni del FEV₁ sono praticamente pari a zero. L’unione delle due popolazioni fa “magicamente” comparire la correlazione!

Per essere più chiari, faremo riferimento alla parte B della figura 2, riportata sopra (in A abbiamo invece i valori assoluti di Cloro, mentre in C e in D l’outcome è il peso corporeo, ma il discorso non cambia). Una prima complicazione presente nella figura è che mentre le variazioni di FEV₁ sono da interpretare come “dopo – prima” e dunque i valori positivi sull’asse delle ordinate corrispondono al miglioramento clinico, i valori in ascissa vanno letti come “prima – dopo” per poter assegnare un valore desiderabile ai valori positivi della variazione nel cloro sudorale.

Osserviamo come nei trattati con placebo (triangoli bianchi) il cloro nel sudore abbia sbalzi entro paziente da -25 a +25 in due misurazioni successive (per variabilità intra-individuale o per variabilità analitica?) mentre il FEV₁ varia all’incirca da +40 a -30; ma le due variazioni non sono per nulla legate tra loro (coefficiente di correlazione lineare = -0,04, p=0,74), cioè non vanno nella stessa direzione all’interno di ogni singolo paziente. Lo stesso accade nel gruppo dei trattati (triangoli neri). Il cloro del sudore ha una riduzione variabile tra 20 e 80 (sempre in calo) e il FEV₁ varia da -30 a +50 e anche in questo caso le variazioni vanno “per conto loro” (coefficiente di correlazione lineare = -0,06, p=0,56).

Gli autori avrebbero dovuto fermarsi qui dichiarando l'assenza di correlazione, dunque di predittività, tra variazioni di cloro nel sudore e variazioni di FEV₁. Invece purtroppo commettono l'errore di fondere le due popolazioni, dando origine al più classico dei bias. I valori così ottenuti di sensibilità, specificità e predittività del test del sudore nei confronti del FEV₁ non sono infatti reali, ma dovuti alla variabile confondente, cioè al trattamento, che fa variare entrambi le variabili dello studio.

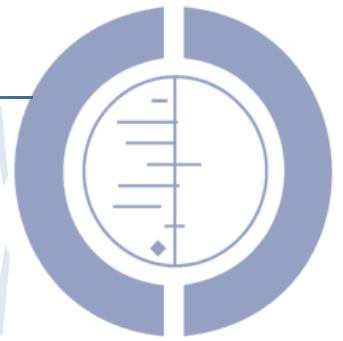
Per meglio comprendere il sottile problema del confounding, provo a spiegarmi con un esempio banale ma spero efficace. Si voglia esplorare la relazione tra statura e colesterolemia totale (notoriamente non sembrano due variabili tra loro correlate). Per questo motivo, vengono analizzati due gruppi di soggetti: dei bambini e degli adulti. Nei bambini (vedi figura, cerchi bianchi) la statura varia tra 110 e 140 cm ed il colesterolo totale tra 110 e 160; nel gruppo degli adulti (cerchi neri) invece si osservano stature comprese tra 150 e 180 cm e colesterolemie tra 150 e 200. La figura proposta è volutamente estremizzata, ma non differisce molto da quella dell'articolo.



In entrambi i due gruppi (costruiti ad hoc) si ha assenza di correlazione tra le due variabili. L'insieme dei due gruppi rivela invece valori di sensibilità, specificità e predittività molto grandi per una soglia di statura intorno ai 140 cm e di 150 mg/100 ml di colesterolemia. Ma attenzione: sarebbe un errore attribuire un nesso associativo tra le due variabili! La colesterolemia non varia in funzione della statura, bensì sono entrambe correlate a una terza variabile (per questo detta "confondente") e cioè l'età. Analogamente, nell'esempio reale qui commentato, il FEV₁ non è predetto dal cloro nel sudore, ma entrambi sono influenzati dal trattamento che li fa migliorare e dunque si comporta da confondente.

E' infatti impossibile che se nei singoli strati (bambini e adulti, oppure trattati e non trattati) un effetto è assente, l'effetto compaia con l'unione degli strati stessi. Quando ciò accade è frutto del confounding, e questo fenomeno va generalmente sotto il nome di Paradosso di Simpson.

Roberto Buzzetti, Bergamo (robuzze@gmail.com)



STUDI DI COMPARAZIONE DI ANTIBIOTICI INALATORI UTILIZZATI IN FIBROSI CISTICA: NON INFERIORITÀ O SUPERIORITÀ? (Parte I)

Nella pratica clinica gli antibiotici inalatori anti-pseudomonas rappresentano il principale trattamento per i pazienti FC che presentano un'infezione cronica. Il trattamento comporta notevole impegno in termini di tempo, incrementando il carico terapeutico dei pazienti. Di conseguenza la loro aderenza alla terapia aerosolica tende ad essere limitata, con conseguente possibili ricadute negative sul controllo dei sintomi della malattia. Questo è il motivo per cui negli ultimi anni sono stati studiati antibiotici anti-pseudomonas in una nuova formulazione: polvere secca erogata da inalatori di polvere secca (DPIs). Due sono gli antibiotici attualmente in commercio sotto forma di DPIs: tobramicina e colistina. Questi offrono il vantaggio di una maggiore portabilità e di una maggiore velocità e semplicità di preparazione e somministrazione.

Ma come sono stati valutati negli studi clinici tali formulazioni? Nonostante gli apparenti benefici bisogna ben definire due aspetti:

- 1) *sono gli antibiotici somministrati tramite DPIs sicuri ed efficaci come gli antibiotici convenzionali nebulizzati?*
- 2) *hanno un profilo costo/efficacia comparabile agli antibiotici nebulizzati e accettabile per poterne sostenere e implementare l'utilizzo?*

Questi aspetti sono cruciali in quanto è proprio su questi che si basano le raccomandazioni sull'uso emanate da organismi che si occupano della valutazione di tecnologie relative alla salute come il NICE (National Institute for Health and Care Excellence) del Regno Unito. I benefici equivalenti di un nuovo farmaco possono essere affermati soltanto sulla base di trial clinici randomizzati.

I cosiddetti *trial di non inferiorità* servono per determinare se una specifica terapia non è statisticamente peggiore rispetto ad un'altra di riferimento (efficacia clinica e/o sicurezza). I trial di non inferiorità non dovrebbero essere confusi con i *trial di equivalenza*, che servono a determinare se uno specifico intervento (in genere nuovo) è simile ad un altro (in genere preesistente) da un punto di vista terapeutico e/o di sicurezza. La differenza sostanziale è che nel trial di non inferiorità, poiché un'esatta eguaglianza è impossibile da provare, viene prestabilito un margine di non inferiorità (Δ), che deve essere irrilevante da un punto di vista clinico, per valutare l'effetto del trattamento su un outcome primario predefinito. Il trial di equivalenza è molto simile, con la differenza che l'equivalenza viene definita come l'effetto del trattamento che si colloca fra $-\Delta$ e Δ . I trial di equivalenza sono più rari, quasi sempre vengono eseguiti trial di non inferiorità. In un trial che indaga la non

inferiorità di un trattamento questo verrà raccomandato se è risultato avere la stessa efficacia o efficacia superiore rispetto ad un trattamento preesistente, ma non se risulta peggiore (peggiore di oltre il valore Δ stabilito).

Da questi differiscono i trial di superiorità, in cui un trattamento verrà raccomandato solo se risulta significativamente superiore (di almeno un Δ prestabilito, che è considerato clinicamente rilevante) rispetto ad un altro trattamento, relativamente ad outcome primari. Nel trial di non inferiorità, in sostanza, la superiorità del trattamento testato è considerata un bonus, basta semplicemente che il trattamento non sia significativamente inferiore a quello di controllo, e in tal caso il suggerimento del suo utilizzo preferenziale può essere supportato da potenziali vantaggi definiti preliminarmente, quali ad esempio costi ridotti, maggiore disponibilità, minore invasività, minori effetti avversi, maggiore facilità di somministrazione, minore perdita di tempo per la somministrazione, ridotto numero di dosi (quindi potenziale migliore aderenza alla cura).

Condurre uno studio di non inferiorità o di equivalenza potrebbe rivelarsi utile quando si voglia valutare se un trattamento sia più sicuro rispetto a quello di riferimento, possa offrire dei vantaggi in termini di compliance o di costi, o ancora quando si vogliano mettere a confronto diversi dosaggi, formulazioni o vie di somministrazioni di uno stesso farmaco. In tutti gli altri casi sussistono forti dubbi circa l'accettabilità etica e scientifica di tali studi. Dal punto di vista metodologico è importante sottolineare che negli studi di equivalenza/non inferiorità la definizione del Δ è cruciale per la pianificazione del trial, per la determinazione della dimensione del campione e per la successiva interpretazione dei risultati. Pertanto la scelta del Δ deve essere sempre motivata clinicamente, adeguata a quello che è l'obiettivo principale dello studio, giustificata dal punto di vista statistico. Gli studi di non inferiorità/equivalenza presentano limiti ed elementi di ambiguità che vanno tenuti presenti dai medici responsabili del trasferimento dei risultati alla pratica clinica. Uno di questi è l'elevato rischio di manipolazione dei risultati a causa della flessibilità del disegno. Ad esempio, è stato dimostrato che nel 62% dei report relativi a questi studi l'outcome primario era stato cambiato, introdotto ex novo oppure omissis (dati AIFA – Ministero della Salute). Analogamente l'entità del Δ , che deve essere fissata a priori, viene spesso aumentata per nascondere il fatto che il nuovo trattamento si è dimostrato inferiore a quello di confronto. Infine, non di rado, studi inizialmente progettati per essere studi di superiorità vengono successivamente presentati

come trial di equivalenza/non inferiorità qualora non sia stato possibile dimostrare la superiorità del nuovo intervento. Se c'è di mezzo una sponsorizzazione dello studio il rischio di quanto detto è ancor più alto, perché gli autori potrebbero essere stati "influenzati" nel "pilotare" ad hoc le analisi e le conclusioni.

Una recente revisione sistematica mostra che i report relativi agli studi di non inferiorità/equivalenza sono spesso carenti, probabile indice di un altrettanto carente conduzione degli studi stessi. Gli autori hanno evidenziato nella loro analisi che soltanto il 20% di tutti gli studi analizzati presentava i quattro elementi fondamentali per un corretto reporting, secondo quanto definito dal CONSORT (Consolidated Standards for Reporting of Trials) Statement: margine di non inferiorità/equivalenza (Δ) predefinito, calcolo della numerosità campionaria sulla base di tale differenza (in tal modo è possibile "smascherare" eventuali trial disegnati per dimostrare la superiorità di un nuovo trattamento e successivamente pubblicati come studi di non inferiorità/equivalenza, a seguito del fallimento della dimostrazione dell'ipotesi di superiorità), intervallo di confidenza al 95% dei risultati con la specificazione del limite superiore e di quello inferiore, per poter verificare un'eventuale inaspettata superiorità da parte del nuovo trattamento, analisi sia di tipo intention to treat (che include i persi al follow-up) che per protocol (non include i persi al follow-up). A tal proposito è opportuno ricordare che lo stesso CONSORT Statement, sviluppato con l'obiettivo di migliorare la qualità dei report degli RCT, è stato espressamente modificato rispetto alle esigenze sopra descritte per una corretta presentazione dei dati relativi agli studi di non inferiorità/equivalenza.

Per diverse patologie gli studi di non-inferiorità l'hanno fatta da padrone. Una di queste è l'asma bronchiale, in cui sono state ad esempio comparate varie associazioni steroide inalatorio + beta2 agonista long acting (senza arrivare a definire per bene se ce n'è una superiore alle altre) e il montelukast con lo steroide inalatorio (fluticasone), in uno studio pubblicato nel 2005 su Pediatrics. In quest'ultimo il montelukast è risultato in 12 mesi di terapia non inferiore al fluticasone in termini di giorni liberi da asma: 84% nel gruppo montelukast, 86.7% nel gruppo fluticasone, pari ad una differenza del 2.7% (intervallo di confidenza al 95% -4.7% to -0.9%), valore non inferiore al Δ prestabilito (-7% relativo al limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95%). In base a questi numeri gli autori definiscono il montelukast non inferiore al fluticasone in termini di giorni liberi da asma, senza però tener in grande considerazione il fatto che i pazienti del gruppo montelukast nel corso dei 12 mesi dello studio avevano maggiore necessità di steroidi sistemici, presentavano più crisi asmatiche, utilizzavano più beta2-agonisti e avevano una peggiore qualità di vita (tutti considerati endpoint secondari). Inevitabilmente questo studio ha suscitato polemiche, come suggerito dallo stesso titolo di un commento pubblicato sempre su Pediatrics poco tempo dopo: "When an asthma drug has an inferiority complex: a noninferiority trial", a sottolineare il fatto che il trial di non-inferiorità rappresenta un complesso di inferiorità di un farmaco anti-asmatico. Detto ciò dedicheremo il prossimo numero della rivista all'analisi dei trial relativi agli antibiotici anti-pseudomonas inalatori somministrati tramite DPIs utilizzati in fibrosi cistica (tobramicina e colistina), che,

come potrete immaginare alla fine della lettura di questo mio commento, sono trial di non inferiorità...

G. Vieni

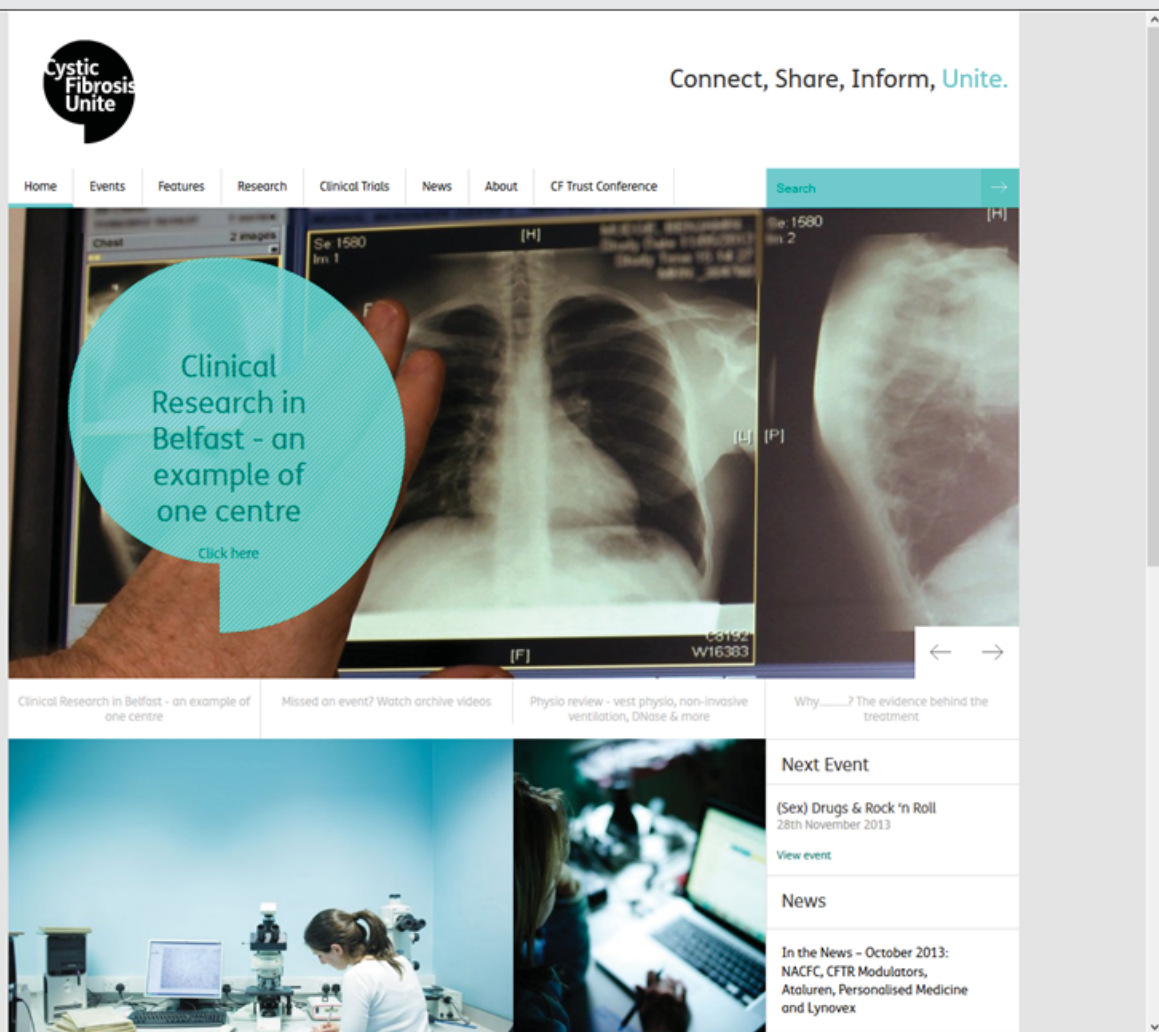
**U.O. di Pediatria, Ospedale "S. Maria delle Croci",
Ravenna**

(giuseppevien@libero.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Uttley L, Tappenden P. Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits?. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:607-12
2. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials – An extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295:1152-60
3. Studi di non inferiorità e di equivalenza: limiti e ambiguità. *Bif XIII N.3* 2006
4. Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, et al. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006; 295:1147-51
5. Yatera K, Yamasaki K, Nishida C, et al. Real-world effects of two inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist combinations in the treatment of asthma. *J Asthma*. 2014; 51:762-8
6. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116:360-9
7. Goodman DC. When an asthma drug has an inferiority complex: a noninferiority trial. *Pediatrics* 2005; 116:493-5

<http://cfunite.org/>




Il sito cfunite.org mira a colmare il divario tra le persone con FC e ricercatori che studiano la patologia e il modo migliore per trattare coloro che ne sono affetti. Il sito è stato creato da persone con FC, genitori di bambini con FC, ricercatori e clinici. Il sito ha il supporto economico di una organizzazione non-profit, la Wellcome Trust e, per gli aspetti dei contenuti e la struttura informatica, dalla Università di Nottingham.



http://www.cysticfibrosisartists.com/Home_Page.html

Cystic Fibrosis Artists


You Have CF - Promote Yourself NEW PAGE - CF and Canvases!



Recent CF Artists Uploads


November 17, 2014

Taylor Raffield Singletary



November 15, 2014

Joe Karlson



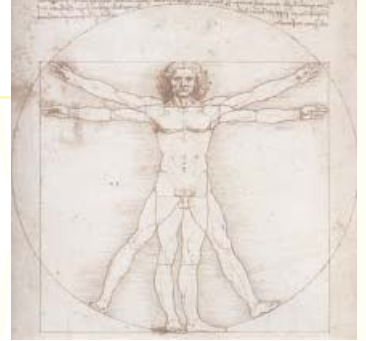
- ◊ Home Page
- ◊ Recent Artist Uploads
- ◊ CF Artist Profiles
- ◊ Drawings and Paintings
- ◊ Music
- ◊ Videos
- ◊ Photos
- ◊ Tattoos
- ◊ Short Stories and Poems
- ◊ Misc. Art
- ◊ CF and Canvases
- ◊ In Memory of CF Artists
- ◊ Become a CF Artist
- ◊ CF ART FOR SALE

In attesa di www.cysticfibrosisartists.com...

Il sito Cystic Fibrosis Artists si presenta da solo. In Homepage si dice: Le persone con FC sono tra le persone più forti e di maggior talento che ci siano. Usa questo sito per dimostrare le tue abilità!

Dal più semplice lavoro artistico alla opera d'arte più avanzata da parte dei pazienti FC, lasciate che la nostra comunità e il mondo vedano il vostro talento. In esso l'artista con FC si presenta, carica tramite Facebook sul sito i propri lavori, che si estendono a tutte le forme artistiche (disegni e dipinti, musica, foto, video, tatuaggi, racconti e poesie), insomma fa conoscere al mondo le proprie capacità in questo campo. Una bella opportunità!

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



L'IMMORTALITA' DEL CORPO E DELL'ANIMA (II PARTE)

*Wider den Tod ist kein Kräutlein gewachsen
(Contro la morte nulla cresce)*

Motto erboristico tedesco

L'eterna giovinezza del corpo è un concetto più recente rispetto a quello dell'immortalità del corpo e dell'anima (si veda il mio articolo su *Orizzonti* n. 2, 2014). La morte è il limite dell'uomo ed è stata naturalmente e con molta probabilità la prima emozione forte affrontata dall'uomo primitivo: «La morte è stata la prima esperienza dell'uomo in quanto uomo. Gli animali possono vedere morire i propri simili, ma, per quello che ne sappiamo, non hanno ulteriori pensieri a questo proposito» (J. Campbell., *Il potere del mito*, Parma, Guanda, 1990, p. 99). Quindi fin dal Paleolitico, l'uomo ha conosciuto un culto dei morti, ha elaborato una "cura" verso i cari estinti seppellendoli, forse per il dolore di vedere il corpo della persona amata andare in putrefazione, forse per il timore di veder "tornare" i morti, oppure forse per una primordiale intuizione: quella di una possibile sopravvivenza dei morti per la quale appariva necessario "preparare" il defunto (Cfr. M. Polidoro, M. Vannini, *Indagine sulla vita eterna*, Milano, Arnoldo Mondadori Editore, 2014, Cap. IV "La credenza più antica", pp. 47-56). Diverse sepolture paleolitiche testimoniano l'inizio della fede in una vita *post mortem*, nell'*afterlife*. Ad esempio, l'uso dell'ocra rossa fa ritenere che «fosse dettato da esigenze estetiche e igieniche, poiché l'ocra ripuliva il terreno dai parassiti. Anche in quest'ottica il suo utilizzo è legato alla protezione del defunto nell'aldilà, dal momento che tale preoccupazione di pulizia implica il miglioramento delle condizioni del defunto. Ma l'interpretazione simbolica dell'ocra rossa ci orienta verso il colore del sangue: l'ocra rossa è il simbolo del sangue e perciò della vita...» (J. Ries, *Le origini delle religioni*, Milano, Jaca Book, 2012, p. 80). In altre sepolture più tarde, troviamo altre pratiche funerarie: manipolazioni di ossa scarnificate, crani posti su pietre piatte e ornati di conchiglie, come a Placard in Francia (dipartimento della Charente), crani con placchette incastonate nelle orbite oculari (Mas d'Azil, nei Midi-Pirenei). «I "nuovi occhi" del defunto sono delle conchiglie il cui significato simbolico e religioso è la capacità di vedere durante la vita dell'aldilà. [...] la collocazione di alimenti e suppellettili e le conchiglie incastonate nelle orbite oculari indicano l'idea di una continuità post mortem delle attività del defunto» (J. Ries, *loc. cit.*, p. 81). Nel Neolitico vengono moltiplicati i riti relativi ai defunti, come si può vedere dalle sepolture di Gerico (nell'attuale Palestina), risalenti all'VIII millennio, con diversi

depositi di crani, di cui uno con occhi ornati di conchiglie è riportato qui sotto.



Aldo Carotenuto spiega, basandosi sulle teorie di Jung, parlando della morte e del "male" che incombe nella nostra vita, che: «Il male è allora l'oscurità che rende possibile la luce, la solitudine che chiede una presenza, la malattia che ci fa apprezzare la salute, l'inconscio che segna i confini della coscienza. Nell'impossibile ambizione di compiersi come totalità e come infinito, la psiche incontra l'Ombra come la parte mancante, come l'ostacolo che impedisce la chiusura del cerchio, simbolo di totalità e perfezione. [...] Soffriamo per il nostro essere separati, strappati dal grembo della natura che invece accoglie la vita animale; siamo una mente finita che può tuttavia spingersi a pensare l'infinito. Questo è il male ontologico, la coscienza della finitezza e del destino di morte che ci attende. Il desiderio di aprire l'orizzonte entro cui di volta in volta ci muoviamo, di sfidare i limiti di ciò che è consentito, è raccontato nel mito come *hybris*, come peccato di tracotanza e superbia. In realtà, nel nostro desiderio di essere come Dio, di volare in alto come Icaro, di rubare il fuoco della conoscenza come Prometeo, noi *siamo* i nostri dèi e i nostri dèmoni» (*Le lacrime del male*, Bompiani, Milano, 1996, p. 98). Il *male*, l'Ombra, appare come la contropartita

della Grande Dea, della Madonna. La Grande Dea, la dea madre «ingloba in sé anche la morte, l'altro aspetto cardine della sempiterna vicenda umana: la terra-madre dà vita e nutre, ma anche, al termine della vicenda terrena, accoglie la propria creatura nel suo grembo pietoso.

Tale basica duplicità viene testimoniata a partire dalle innumerevoli sculture a doppia testa del Paleolitico, fino alle sculture mesoamericane con mezza faccia di vivente e mezza di defunto. [...] La morte dunque, rivestendosi di trascendenza, diviene anch'essa oggetto di culti particolari a sfondo religioso: come sulla terra la vegetazione e ogni forma vivente nasce e muore, per poi nuovamente rinascere e perire in un eterno ciclo, così forse i riti di culto, proprio per il loro carattere rituale-ciclico, sono presumibilmente supposti promuovere la rinascita dal grembo della terra, consolando l'uomo della brevità della sua vicenda terrena» (L. Filingeri, *Arte e culto dei morti nel Mesolitico del Vicino Oriente*, *Paleolithic Art Magazine*, Ottobre 2003, <http://www.paleolithicartmagazine.org/pagina108.html>). La "Venere di Lespuge", risalente al 22.000 a.C. circa e scolpita in avorio proveniente da una zanna di mammoth, è uno degli esempi della Dea Madre, generosa di vita con i suoi figli: «In questa figura, estremamente armonica, tutto diviene abbondante; le parti focali del corpo, lombi, pube e seni, si trasformano in simboli di sessualità, riproduzione e maternità» (J. Ries, *op. cit.*, p. 113).



Durante tutto il Neolitico vengono edificati monumenti funebri che mostrano come «i processi della morte e del trapasso erano ciclici. Come nel mondo naturale, in cui la nuova vita cresce sui resti di quella vecchia, la nascita, secondo gli Antico-europei, era parte di un ciclo che comprendeva la morte: l'utero della dea, fonte di nascita, è allo stesso modo scaturigine di morte; in senso simbolico, l'individuo ritornava nel grembo della dea per rinascere. [...] Poiché il grembo femminile in questa era costituisce uno dei più potenti motivi funerari, si può pensare al "grembo come tomba" [*tomb as womb*]. Le immagini della vulva e dell'utero sono predominanti, sia in riproduzioni stilistiche, sia stilizzate» (M. Gimbutas, *Le dee viventi*, Milno, Edizioni Medusa, 2005, p. 95). A Lepenski Vir (nell'attuale Serbia), gli abitanti del Neolitico

costruirono delle tombe-santuari a forma triangolare, a evocazione del triangolo pubico, e i cui pavimenti erano fatti di argilla e roccia calcarea rossa, a riprodurre il sangue della vita. A Malta, in Sardegna, e in alcune zone della Francia, molte tombe assumono la forma di uteri o di uova, simbolo di rigenerazione. La grotta di Scaloria a Manfredonia (in provincia di Foggia), dove sono state trovate diverse tombe, contiene uno stretto corridoio, che conduceva i fedeli verso le acque sacre scorrenti nel cuore della caverna, e che poteva essere equiparato al canale del parto. «I disegni su cocci di ceramica – uova, serpenti, piante, germogli, soli radianti, e forme a clessidra o a farfalla (la dea stessa) – sono tutti simboli di rigenerazione» (M. Gimbutas, *op. cit.*, p. 101).

La dea madre, non dobbiamo quindi dimenticarlo, è dispensatrice di vita ma anche di morte, se la intendiamo come Natura, e non a caso è anche chiamata "dea degli animali". La Grande Dea veniva anche rappresentata come un terribile rapace o un serpente velenoso (Cfr. M. Gimbutas, *op. cit.*, pp. 52-57). Ne *Il peccato* (1893) di Franz von Stuck, uno dei fondatori a Monaco di Baviera del movimento secessionista, la lattea fanciulla, avvinghiata da un serpente, e dal volto in ombra, è una Eva moderna, mitologema delle origini e carica perciò del male ontologico di Carotenuto. Il suo sguardo ferino rappresenta l'animale che è in noi, il riconoscersi dell'umanità nella Natura, uno dei modi per l'uomo di sopravvivere al mondo caduco e mortale.



Così anche il cerchio del nostro discorso si chiude: l'immortalità è un bisogno di congiungerci con la natura, e, anche se in maniera paradossale, con il ciclo continuo di vita e di morte. Forse l'uomo, fin dagli albori della sua presenza come specie, perché ha visto la Natura sempre presente, con i suoi momenti buoni come quelli terribili, ma rinnovantesi, ha conseguentemente bisogno dell'idea dell'immortalità, intesa come palingenesi, un concetto che tutte le religioni del mondo hanno immaginato, come quella cristiana che prevede che alla fine dei tempi, al tempo del Giudizio Universale, il corpo si ricongiungerà all'anima di fronte a Dio.



Il problema della morte e quindi dell'immortalità è stato però forse più adeguatamente indagato da poeti e scrittori, come Dostoevskij, Bosquet, e Nietzsche. Il principe Myskin dell'*Idiota*, o Kirillov di *Delitto e Castigo*, «ci svelano l'insanabile contraddizione dell'esperienza umana, capace di trascendersi eppure segnata dal limite insuperabile della morte». Essi «propongono, in risposta al male e al dolore, una sorta di indifferenza alla vita, che però non ha nulla a che fare con l'annichilimento delle passioni, ma esprime la necessità di una accettazione: si tratta di adeguarsi alla verità enigmatica della morte e di accettare il proprio destino». D'altro canto, la poesia di Emily Dickinson «ci offre la visione di una realtà interiore segnata dal dolore per il "limite"» e la lezione straordinaria di tale poesia «è che essa può diventare una sorte di lode e insieme di superamento di tale limitazione intrinseca alla natura stessa del vivere, segnato istante per istante dalla morte» (A. Carotenuto, *op. cit.*, p. 134; cfr. N. Fusini, *Nomi*, Roma, Donzelli Editore, 1996, 2012, pp. 61-94).

Nel 1864 la solitaria Dickinson scrisse:

*«Questo mondo non è conclusione.
c'è un seguito al di là –
invisibile – come la musica –
ma concreto – come il suono.
Ci fa dei segni e poi ci inganna,
non conosce la filosofia – e alla fine
attraverso l'enigma scopre
l'astuzia.
Per risolverlo gli scienziati sono perplessi,
per conquistarlo – gli uomini hanno sopportato
secoli di disprezzo – e mostrano la croce.
[...]
I sonniferi non possono assopire
il dente che rode l'anima»*

(Poesie, a cura di G. Sobrino, Roma, Newton Compton editori, 1987, p. 117).

Ed anche: «Behind Me – dips Eternity - / Before Me – Immortality – / Myself – the Term between -» [721] («Dietro me - l'Eternità sprofonda/Davanti a me – l'Immortalità/lo stessa – il termine fra esse-». E. Dickinson, *Poesie*, a cura di B. Lanati, Milano, RCS, 2012, p. 368). La morte dunque come passaggio necessario per entrare nell'immortalità che, sosteneva la Dickinson, già dimora in ognuno di noi, compagna ideale che non tradisce il patto del silenzio, ma, discreta, ci respira accanto.

L'uomo ha pensato anche a cosa doveva fare dopo la morte per riguadagnare la vita. Dopo il trapasso, gli iniziati delle religioni misteriche venivano istruiti nel loro viaggio oltremondano. Una serie di laminette d'oro, rinvenute entro i sepolcri di Magna Grecia, Creta e Tessaglia, databili tra il IV e il II secolo a.C., riporta le istruzioni per guidare l'anima verso uno stato paradisiaco ovvero nel continuo ciclo della vita e della morte. «In realtà l'elemento che esse hanno in comune è la speranza di ottenere, grazie all'iniziazione (μύησις), la

salvezza da ulteriori esperienze esistenziali, inevitabilmente dolorose, e di raggiungere uno stato di perenne beatitudine o serenità, antitetico in ogni caso alla vita terrena» (*Le lamine d'oro orfiche*, a cura di G. Pugliese Carratelli, Milano, Adelphi, 2001, p. 17):

«A Mnemosyne è sacro questo (dettato): (per il mystes)

quando sia sul punto di morire.

Andrai alle case ben costrutte di Ade: v'è sulla destra una fonte,

accanto ad essa si erge un bianco cipresso;

lì discendono le anime dei morti per avere refrigerio.

A questa fonte non accostarti neppure;

ma più avanti troverai la fredda acqua che scorre

dal lago di Mnemosyne: vi stanno innanzi custodi,

ed essi ti chiederanno, in sicuro discernimento,

perché mai esplori la tenebra dell'Ade caliginoso.

Di': "(Son) figlio della Greve e del Cielo stellato;

di sete sono arso e vengo meno: ma datemi presto

da bere la fredda acqua che viene dal lago di

Mnemosyne".

Ed essi son misericordiosi per volere del re degli Inferi,

e ti daranno da bere (l'acqua) del lago di Mnemosyne;

e tu quando avrai bevuto percorrerai la sacra via su

cui anche gli altri mystai e bacchoi procedono gloriosi»

(loc. cit., pp. 40-41).

Nella teologia orfica Dioniso-Zagreus, figlio di Zeus e Persefone, viene sbranato dai Titani. Zeus ne mangia l'unica parte che si è salvata, il cuore, e fa nascere da lui stesso il nuovo Dioniso. I Titani, che avevano divorato le membra del dio, vengono annientati dal fulmine di Zeus e dalle loro ceneri nascono gli uomini, nei quali sono perciò presenti i due elementi, il Bene (Dioniso) e il Male (i Titani). Nella concezione orfico-pitagorica, a cui questa iscrizione fa riferimento, è quindi Menmosyne, la memoria, a svolgere un ruolo di liberazione dall'oblio che invece consegue all'abbeverarsi alle acque del Lete e ritornare nel ciclo perverso di ulteriori esistenze angosciose e limitate. Secondo «le dottrine orfiche, l'uomo deve liberarsi dell'elemento titanico per tornare al puro dio che vive in lui. La distinzione tra elemento titanico e dionisiaco non è altro che quella tra corpo e anima. È uno schema di credenza completamente nuovo, che propone una concezione dualistica dell'uomo, dove l'anima immortale si contrappone al corpo mortale e che considera la prima come il vero uomo o, forse meglio, ciò che nell'uomo veramente conta» (M. Polidoro, M. Vannini, *op. cit.*, p. 72). In effetti, l'escatologia orfico-pitagorica si contrappone a quella più "popolare" degli altri misteri greci con il loro continuo reiterarsi di morti e rinascite. La concezione dell'immortalità dell'anima e del ciclo delle nascite, per la quale c'è il ritorno delle anime in sempre nuovi corpi umani e animali, ovvero la palingenesi, o come verrà chiamata in età più tarda,



metempsicosi, è, secondo Erodoto, nata in Egitto: «Gli Egiziani sono stati i primi a esporre questa teoria, che l'anima dell'uomo è immortale e che, dissoltosi il corpo, essa entra in un altro essere vivente che sta nascendo. Quando poi sia passata attraverso tutti gli esseri terrestri e marini e alati penetra di nuovo nel corpo nascente di un uomo, e il giro si compie per essa in tremila anni» (*Storie*, I, II, 123).

Nel mito di Er, narrato da Platone, le anime destinate a ritornare sulla terra dopo l'espiazione dei loro peccati, scelgono il loro "demone" dal grembo di Lachesi, si dirigono al cospetto di Cloto, perché sancisca il loro destino, e quindi da Atropo che rendeva immutabile la trama filata dal fuso di Lachesi. Le tre Moire sono figlie di Ananke ("la Necessità") ed erano vestite di bianco e con il capo cinto di bende. Nell'olio su tela di John Strudwick, *A Golden Thread*, del 1885, le Moire Cloto e Lachesi sono intente a tessere il filo del fato, mentre Atropo siede nell'attesa inesorabile di reciderlo. Strudwick fu pupillo di Edward Burne-Jones, uno dei più importanti pre-raffaeliti. Il dipinto delle tre Moire in effetti fa parte di un dittico, la cui parte superiore ritrae due amanti, il cui destino è difatti determinato dalle Moire.

Infine, sempre secondo Platone, le anime si raccolgono nella pianura dell'Oblio, bevono alle acque dell'Amleto ("noncuranza") e dimenticano tutto (*Repubblica*, X, 621a). Invece nell'escatologia orfica, il ruolo della Memoria «mette in primo piano un impegno morale e religioso intimamente legato ad un assiduo esercizio intellettuale volto a conoscere [...] l'uomo e insieme il cosmo e i principi che regolano l'esistenza dell'uno e dell'altro» (*Le lamine d'oro orfiche*, op. cit., p. 22). Del resto, a Crotona governata dai Pitagorici, negli ultimi decenni del VI a.C., fiorì la scuola medica di Alcmeone, che influenzò anche la scuola medica ippocratica in Cos. Alcmeone fu forse il primo a dissezionare animali viventi, ed in particolare la sua attenzione si concentrò sul funzionamento dell'occhio, identificando le strutture retrostanti che portano al cervello. Secondo Alcmeone le sensazioni arrivano al cervello

attraverso dei canali. Si legge in un frammento l'indicazione dell'importanza della memoria per il grande medico: «Per questo muoiono gli uomini, che non possono unire il principio con la fine» (*I Presocratici. Testimonianze e frammenti*, Bari-Roma 1999, Laterza, t. I, p. 243). Sebbene tale enunciato si iscriva bene nella dottrina orfico-pitagorica della presa di coscienza dell'origine dell'uomo in senso cosmico, altrettanto bene si collega alla dottrina ippocratica della "anamnesi" (ανάμνησις), come momento indissolubile dalla "diagnosi" (διαγνωσις) e della "prognosi" (πρόνοια) nel processo unitario dell'indagine (ιστορίη) clinica. Quindi, medicina e morte indissolubilmente legati da un ritorno alle origini.

Ma forse la forma più poetica di vita dopo la morte è quella immaginata da Gustav Theodor Fechner, in un'opera del 1836 in bilico tra filosofia romantica della natura e psicologia sperimentale. Tre volte vive l'uomo sulla terra, e non una sola. «Al primo livello l'uomo vive solitario nell'oscurità; al secondo egli vive insieme ad altri, ma in una vicinanza separata e mescolata in una luce che gli rispecchia la superficie; al terzo la sua vita s'intreccia con quella di altri spiriti in una vita superiore nello spirito supremo, ed egli dirige lo sguardo nell'essenza delle cose finite» (*Il libretto della vita dopo la morte*, Milano, Adelphi, 2014, p. 17). Fechner poi spiega che il primo livello è la vita embrionale, il secondo corrisponde alla vita che tutti conosciamo, il terzo alla contemplazione interiore del mondo, a cui arriviamo attraverso la morte. A questo livello, lo spirito non contemplerà esteriormente le piante o i monti, ma li penetrerà, così come penetrerà nelle anime dei cari lasciati al secondo livello, anzi «ne farà parte, pensando e agendo in esse e tramite esse» (*loc. cit.*, p. 19). Eppure, anche se la visione di Fechner, appare così poetica, non dobbiamo dimenticare che Fechner era uno psicologo e statistico che difatti ideò una legge che mette in relazione lo stimolo fisico con la sensazione. Fechner (insieme a Ernst Heinrich Weber) fu il fondatore della psicofisica, una branca della psicologia sperimentale che cercò di valutare l'uomo



come unità di spirito e materia attraverso la comunione tra sensibilità e coscienza. Ma, incredibilmente, Fechner va oltre questa mera relazione e si avvia su una strada che porterà alla noosfera di Pierre Teilhard de Chardin. La sensibilità è il mezzo attraverso il quale l'uomo, nelle sue varie esistenze, contribuisce al corpo spirituale della terra, facendo in modo che niente di "noi" vada perduto. Scrive Fechner che «nell'attimo della morte... l'uomo raggiunge di colpo la consapevolezza di tutto quello che – idee, forze, effetti – continua ad agire e a vivere come conseguenza delle sue precedenti manifestazioni vitali nel mondo e... continua a mantenere in sé la propria vitalità organica, unità che però si fa ora vitale, consapevole, autonoma e agisce nell'umanità e nella natura con una propria potente compiutezza individuale e secondo la propria determinazione» (citato da G. Moretti, *I ricordi della terra*, in G. T. Fechner, *op. cit.*, pp 98-99). Un pensiero né moralista né consolatorio, ma che presuppone anche una visione "scientifica" propositiva della vita su questa terra, in un ideale abbraccio con tutte le creature, trapassate o meno.

Winston La Barre, antropologo della scuola psicologica e psicoanalitica, scrive: «I fenomeni originari che l'ipotesi dell'anima tentò di spiegare permangono. L'*Homo sapiens* ha in effetti talune diversità dalle altre specie animali, ma quando le distinzioni biologiche e le loro conseguenze, la "moralità" dell'uomo, la sua "anima", e la sua "immortalità", diventano tutte accessibili a una formulazione e a una comprensione puramente naturalistiche. [...] E l'"immortalità" dell'uomo (in

quel che differisce dall'immortalità di un germe o di qualsiasi altra specie animale), consiste in valori che trascendono il tempo, interindividuali, in sistemi di simboli, nel linguaggio, nelle culture - e in null'altro» (*The Human Animal*, Chicago and London, The University Chicago Press, 1954, p. 311). Come a dire che l'uomo sopravviverà come specie e la sua immortalità risiede nella sua storia come specie.

Ma se si riuscisse a scoprire e produrre una sostanza che sconfigga la morte, un antiagatico, che cioè agisca come antidoto ad una tossina che si accumula nel nostro organismo con l'avanzare dell'età, come ipotizza James Blish nel suo *Ed essi avranno le stelle* (in *Le città volanti*, Milano, Arnoldo Mondadori Editore, 1981)? avremo un mondo finalmente libero, in cui ciascuno degli esseri umani si industria non solo per il progresso della società ma anche di se stessi come appartenenti alla specie umana? oppure ci saranno delle conseguenze quali la perdita della fede in qualcosa di Assoluto che ci precede e ci guida, lo sconvolgimento dell'economia globale, e «la più grande, la più pazzesca esplosione sociale che l'Occidente abbia mai dovuto sopportare» (*loc. cit.*, p.85)? Qui, l'uomo deve e dovrà fare i conti ancora una volta con la propria *hybris*.

Massimo Conese
 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
 Università degli Studi di Foggia
 (m.conese@unifg.it)

MEDICINA, CULTURA ED ARTE

UN LIBRO PER MEDICI E BAMBINI

“Un dottore tutto matto sulla testa un gatto”

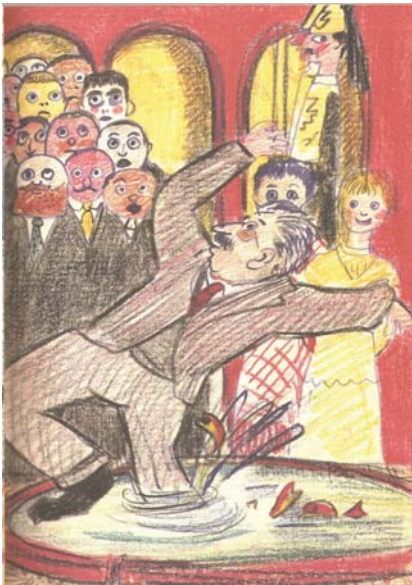
Di Federica Scrimin

Lint-Editoriale Scienza, Trieste 2004

Non so, se questo libretto colorato e con un titolo si fatto, possa essere scambiato per un testo per bambini, ma vorrei proporre che queste 110 pagine possano essere invece molto utili anche ai medici, che di bambini si occupano e di storie come quelle di cui si è occupato il dott. Bruno Pincherle.

“Storia e storie di un pediatra” è il sottotitolo di questo libro. Vale così la pena di ricordare che Bruno Pincherle iniziò a lavorare alla Clinica Lattanti di Trieste negli anni 30 del secolo scorso, quando ancora vi erano molti problemi di denutrizione nei bambini, figli di famiglie povere e numerose o di ragazze sole e abbandonate. Partecipò così alle iniziative per garantire il latte a tutti i bambini attraverso la distribuzione gratuita ai poveri. Letterato e studioso di Stendhal, oltre che pediatra, amava i libri ed ha donato la sua preziosa biblioteca ad uso pubblico. Figura complessa di medico e intellettuale il dott. Pincherle “fu un pediatra molto amato a Trieste, dove visse e lavorò fino al 1968”. “Le storie raccontate





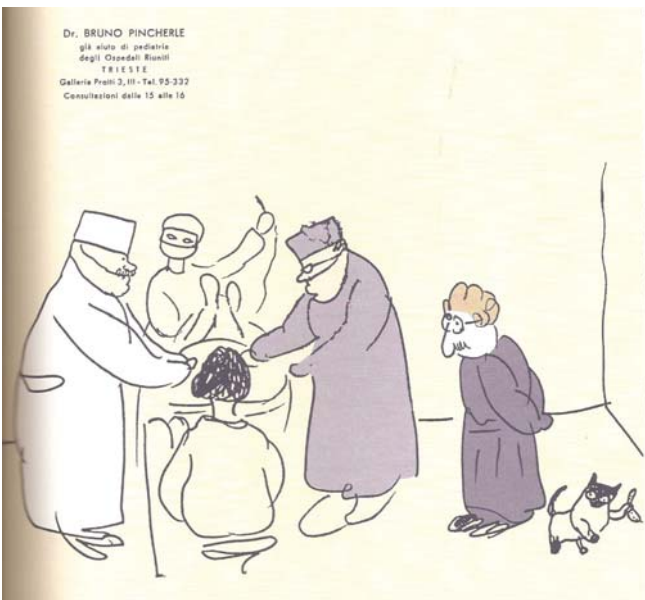
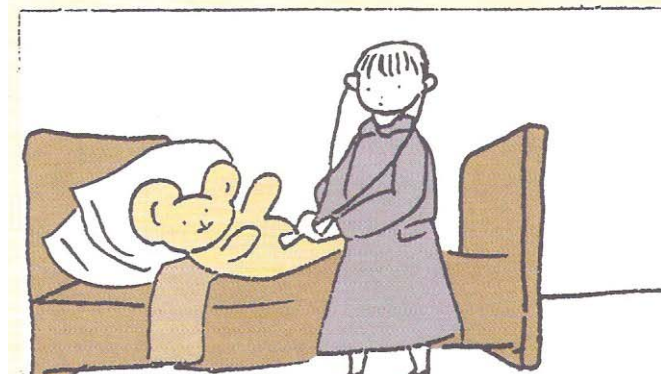
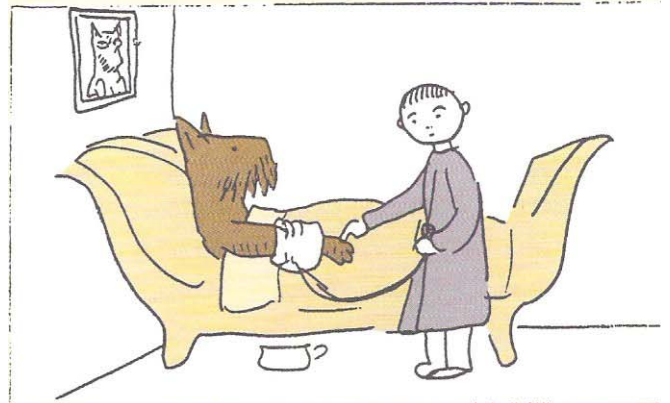
in questo libro sono vere”. Così Federica Scrimin, medico ed autrice di questo libro agile e colorato, apre la sua presentazione, segnalandoci anche che i disegni sono tutti opera di dott. Pincherle, amorevolmente conservati dai suoi pazienti, dai suoi amici e dai suoi nemici. “Sono disegni che accompagnavano i racconti e le spiegazioni con cui comunicava con bambini, genitori e nonni”. “Dottore mi disegna una storia? A sentire la vocina, a volte un po’ spaventata, Bruno Pincherle estraeva la matita ed il taccuino delle ricette e dava vita a un gattino che mangiava un’appendice, a cagnolini dottori, a mille altri animaletti e personaggi...”.

Questo libro scritto con stile leggero ed un narrare delicato, trabocca di disegni, di una cultura medica forse o apparentemente ingenua per il nostro tempo, ma capace di ricordarci una autorevolezza, una capacità di condivisione e di comunicazione che commuovono e di cui probabilmente abbiamo ancora bisogno, per ricordarci da dove siamo partiti e forse anche quello che avremmo voluto essere.

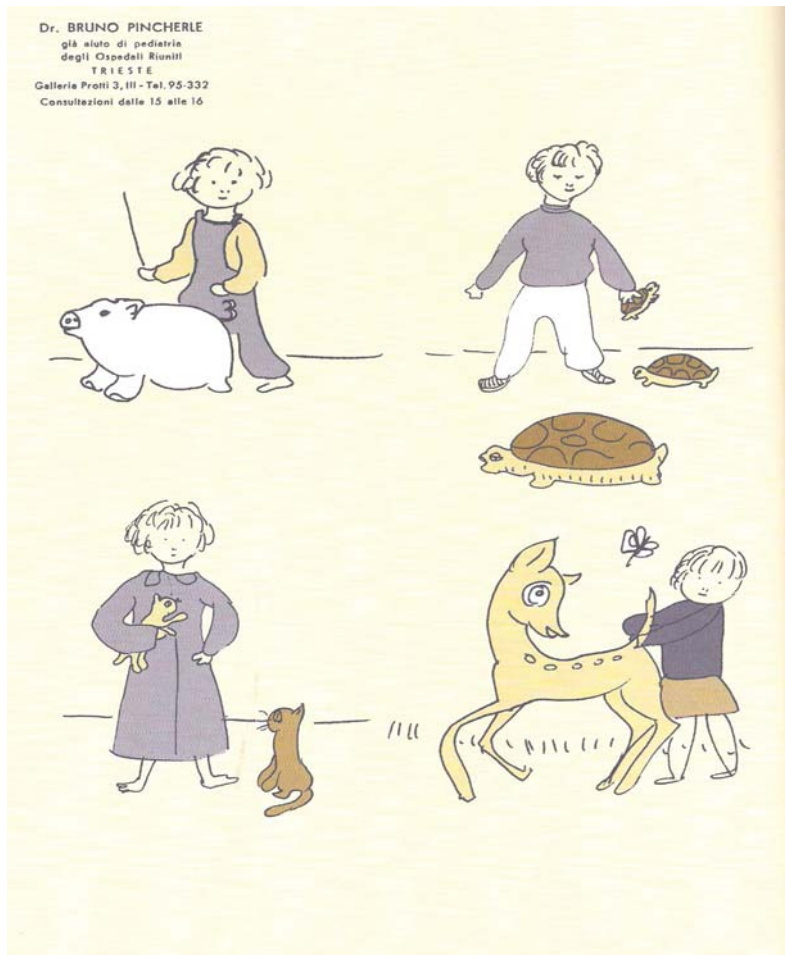
Questo è un testo da tenere, sulla libreria vicino alla poltrona. Utile quando si ha bisogno di ripensarsi e di prendere coraggio come medici e pediatri, ritornando alle radici. “Ecco la lista dei pazienti. Tono il macellaio, rise, si guardò il grembiulone bianco tutto sporco di sangue e si sentì più importante del farmacista...”



Dr. BRUNO PINCHERLE
gli aiuti di pediatria
degli Ospedali Riuniti
TRIESTE
Galleria Prati 2, III - Tel. 95-332
Consultazioni dalle 15 alle 16



Dr. BRUNO PINCHERLE
gli aiuti di pediatria
degli Ospedali Riuniti
TRIESTE
Galleria Prati 2, III - Tel. 95-332
Consultazioni dalle 15 alle 16



Il dott. Pincherle sapeva che molti dei suoi bambini avevano fame e si ammalavano, così aveva fatto una convenzione con Tono: portava la lista due volte la settimana e saldava il conto una volta al mese”. Un pediatra “vicino”, a cui interessavano molto le storie di ogni bambino, che trascriveva fedelmente nelle cartelle della Clinica Lattanti da cui sono state recuperate, “spesso le ripensava tra sé e sé cercando di risalire alle cause delle malattie dei suoi bambini. A volte tra una visita e l’altra, si fermava a raccontarle all’amico Umberto Saba...”. Nella Trieste di quelli anni “in una vecchia libreria in via San Nicolò” dove il dott. Pincherle andava a frugare fra i libri vecchi, era nata un’amicizia con il libraio, “un tipo strano, spesso arrabbiato, a volte triste, a volte lontano, immerso nei suoi pensieri”. Quel libraio era il poeta Umberto Saba.

Fra quei libri aveva scoperto la storia del dott. Semmelweiss (1), “un librone che faceva per lui: polveroso e stinto, in copertina il ritratto di un tizio barbuto con tanti capelli arruffati e uno sguardo bellicoso. Al dott. Pincherle era simpatica la gente che sapeva arrabbiarsi quando le cose non funzionavano”. Leggendo questo racconto mi sono chiesto se non dovremmo farlo anche noi qualche volta e poi come il dott. Pincherle si dovrebbe forse parlare più spesso con i bambini e i loro genitori, forse si dovrebbe

come lui anche disegnare, almeno qualche volta o per quanto possibile e spiegare i perché, anche quando le medicine sono “cattive”, come lo era allora l’olio di merluzzo.

Il dott. Pincherle venne licenziato nel 1938, prima perché non era iscritto al partito fascista e poi perché era ebreo. Dovette fuggire e gli amici riuscirono a salvare i suoi libri. Solo alla fine della guerra, nel 1945, riuscì a tornare a Trieste e a rientrare in ospedale. “Fece un giro per i reparti e guardò i piccoli pazienti: erano magri, denutriti. Anche loro hanno fatto la guerra, pensò e gli si strinse il cuore. Ma dopo qualche minuto era già in azione...”. L’impegno professionale, sociale e politico diventano racconto, la storia di un pediatra, che si è battuto per ottenere gli antibiotici gratuitamente in ospedale, per dare ai bambini l’opportunità di poter fare attività fisica a scuola e contro le frodi alimentari, la produzione di grassi alterati e l’inquinamento ambientale. Mi è parsa una storia molto attuale, quella di un pediatra speciale, ben raccontata ma anche una possibile traccia per ripensare al ruolo sociale e culturale del medico, a cosa riempie parole come: comunicazione ed empatia, a quanto sia ancora importante avere l’alleanza delle famiglie e dei bambini nella gestione delle cure, nei programmi di prevenzione e di vaccinazione. Forse non basteranno tecnologia e nuove scoperte se perderemo per strada quello che ci hanno lasciato storie e vite come quelle del dott. Bruno Pincherle, raccontata in questo libro.

Ermanno Baldo

U.O. di Pediatria e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale di Rovereto (Trento)
(ermanno.baldo@apss.tn.it)

1) Ignazio Filippo Semmelweiss – medico e chirurgo di origini ungheresi, lavorando all’Ospizio Generale di Vienna, scoprì come le febbri puerperali e le sepsi fossero trasmesse alle donne dalle mani sporche dei chirurghi. Avversato dalle autorità sanitarie ed espulso dall’Austria morì in un manicomio di Budapest senza che le sue intuizioni, che avrebbero potuto salvare centinaia di povere donne, fossero riconosciute. “Prima della scoperta dei microbi, aveva capito come essi si diffondono tra le persone e come si propagano attraverso il sangue da un organo, a tutto il corpo, fino a farlo morire”.

CFDB ... PER TUTTI

<http://pinturicchio.inetflow.it/CFDB/cfdbevoD9.nsf/CFDB.xsp>

2000 studi divisi in 8 sezioni (Cochrane Library, DARE, HTA, RCT, abstract di congressi, studi in corso ecc.)! Ricerche per parole chiave. SINTESI PRONTE!

Proviamo e ricerchiamo "Uso degli antibiotici inalatori per *Pseudomonas Aeruginosa*": la Figura riporta le parole chiave inserite nei 3 menù a tendina in alto. Premi "Search". La "Legenda" sulla sinistra riporta il numero degli studi identificati (n° 101), raggruppati per tipo (colore); i singoli studi sono riportati sulla destra (ID, tipo, titolo, giornale).

CFDB FINDER

Condition/Disease/Complication: *Pseudomonas aer.* | General class of intervention: pharmacological_int | Category of intervention: Anti-Bacterial Agent | Specific intervention: | Mode of Administration: Inhalation OR nebu

Pseudomonas aeruginosa | pharmacological_intervention | Anti-Bacterial Agents | Inhalation OR nebulised

Legenda

- Cochrane Review (2)
- DARE Review (4)
- Economic Study or Review (3)
- published, non RCT (1)
- ongoing trial (8)
- Cochrane Protocol (ongoing review) (0)
- Health Technology Assessment Report (4)
- published RCT (58)
- congress abstract (28)

109 Documents found.

ID/Y/AUT	Type	Title	SO
CD001021 2011 - updated. 31 JUN 2011 Ryan Gerard	Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review	Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis	Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12 Art. No.: CD001021. doi: 10.1002/14651858.CD001021.pub2
CD004197 2009 - updated. 2 AUG 2009 Langton Hower Simon C	Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review	Antibiotic strategies for eradicating <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in people with cystic fibrosis	Langton Hower SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 5 Art. No.: CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub3
DARE-12013020675 2013 Haid L	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis. systematic review of randomised controlled trials	Expert Opin Pharmacother. 2013 Jun;14(6):1135-49. Epub 2013 Apr 16.
DARE-12013068779 2013 Tappenden P	Other Reviews - DARE Review	Collistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection in cystic fibrosis. systematic review and economic model	Health Technol Assess. 2013 Dec;17(56):v-xvii, 1-181. doi: 10.3310/hta17560.
DARE-12012044823 2012 Littlewood KJ	Other Reviews - DARE Review	A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections in cystic fibrosis	Journal of Cystic Fibrosis YR: 2012 VL: 11 NO: 5 PG: 419-426
DARE-11995000772 1996 Mukhopadhyay S	Other Reviews - DARE Review	Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks	Thorax YR: 1996 VL: 51 NO: 4 PG: 364-368
HTA-32011000825 2011 Health Technology Assessment	HTA - Health Technology Assessment Report	Collistimethate sodium powder for cystic fibrosis	Health Technology Assessment Database YR: 2011 NO: 1

Seleziona quelli che t'interessano e premi "View selected". Ogni studio (vedi la figura) ha una sua scheda di facile consultazione, che puoi salvare e stampare! **Buon CFDB!!**

Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis

Langton Hower SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 5 Art. No.: CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub3

Criteria for inclusion in the review or study design

We included randomised controlled trials (RCTs) of people with CF, in whom *Pseudomonas aeruginosa* had recently been isolated from respiratory secretions. We compared combinations of inhaled, oral or intravenous antibiotics with placebo, usual treatment or other combinations of inhaled, oral or intravenous antibiotics. We excluded non-randomised trials, cross-over trials, and those utilising historical controls.

List of included studies:

Gibson 2003; Proesmans 2008; Vaterius 1991; Wiesemann 1998

Participants

Children and adults with CF, diagnosed clinically and by sweat or genetic testing (or both) with a first positive microbiological isolate of *P. aeruginosa* from a lower respiratory tract specimen. Participants should be enrolled into a trial within two months from first isolation of *P. aeruginosa*. People with CF of all ages and disease severity will be included.

Interventions:

Inhaled tobramycin; Oral ciprofloxacin and inhaled colistin

Outcome Measures:

Adverse events; Change in modified Shwachmann score from baseline; Change in weight from baseline; Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined available case analysis); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - best case; Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - worst case; Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Gibson 2003); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Wiesemann 1998); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa*; Proportion colonised with *P. aeruginosa*

MAIN RESULTS

The search identified 25 trials. Four trials (95 participants) were eligible for inclusion; two trials are ongoing. Evidence from two trials showed treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection with inhaled tobramycin results in microbiological eradication of the organism from respiratory secretions more often than placebo, OR 0.15 (95% CI 0.03 to 0.65) and that this effect may persist for up to 12 months. These trials were of low methodological quality. The only identified RCT of oral ciprofloxacin and nebulised colistin versus usual treatment was of poor methodological quality. Results suggested treatment of early infection results in microbiological eradication of *Pseudomonas aeruginosa* more often than usual treatment, after two years, OR 0.24 (95% CI 0.06 to 0.95). There is insufficient evidence to determine whether antibiotic strategies for the eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* decrease mortality or morbidity, improve quality of life, or are associated with adverse effects compared to placebo or standard treatment.

AUTHORS' CONCLUSIONS:

We found that nebulised antibiotics, alone or in combination with oral antibiotics, were better than no treatment for early infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Eradication may be sustained in the short term. Overall, there is insufficient evidence from this review to state which antibiotic strategy should be used for the eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in CF.

Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis

CD001021 - Ryan Gerard

Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12 Art. No.: CD001021. doi: 10.1002/14651858.CD001021.pub2

Criteria for inclusion in the review or study design

Trials were selected if inhaled antibiotic treatment was used for at least four weeks in people with CF, treatment allocation was randomised or quasi-randomised, and there was a control group (either placebo, no placebo or another inhaled antibiotic).

List of included studies:

Chuchalin 2007; Day 1998; Gibson 2003; Hodson 1981; Hodson 2002; Jensen 1987; Kun 1984; Ledson 2002; Lenoir 2007; MacLusky 1989; McCoy 2008; Murphy 2004; Nathanson 1985; Nikolalzik 2008; Nolan 1982; Ramsey 1993; Ramsey 1999; Stead 1987; Wiesemann 1998

Vertex creates new possibilities in medicine to improve people's lives.

We work with leading researchers, doctors, public health experts and other collaborators who share our vision for improving the lives of people with serious diseases, their families and society.

Founded in 1989; public since 1991

2,200+ employees worldwide

Five Research and Development Sites

Cambridge, MA, USA (*corporate headquarters*)

San Diego, CA, USA | Coralville, IA, USA | Laval, QC, Canada

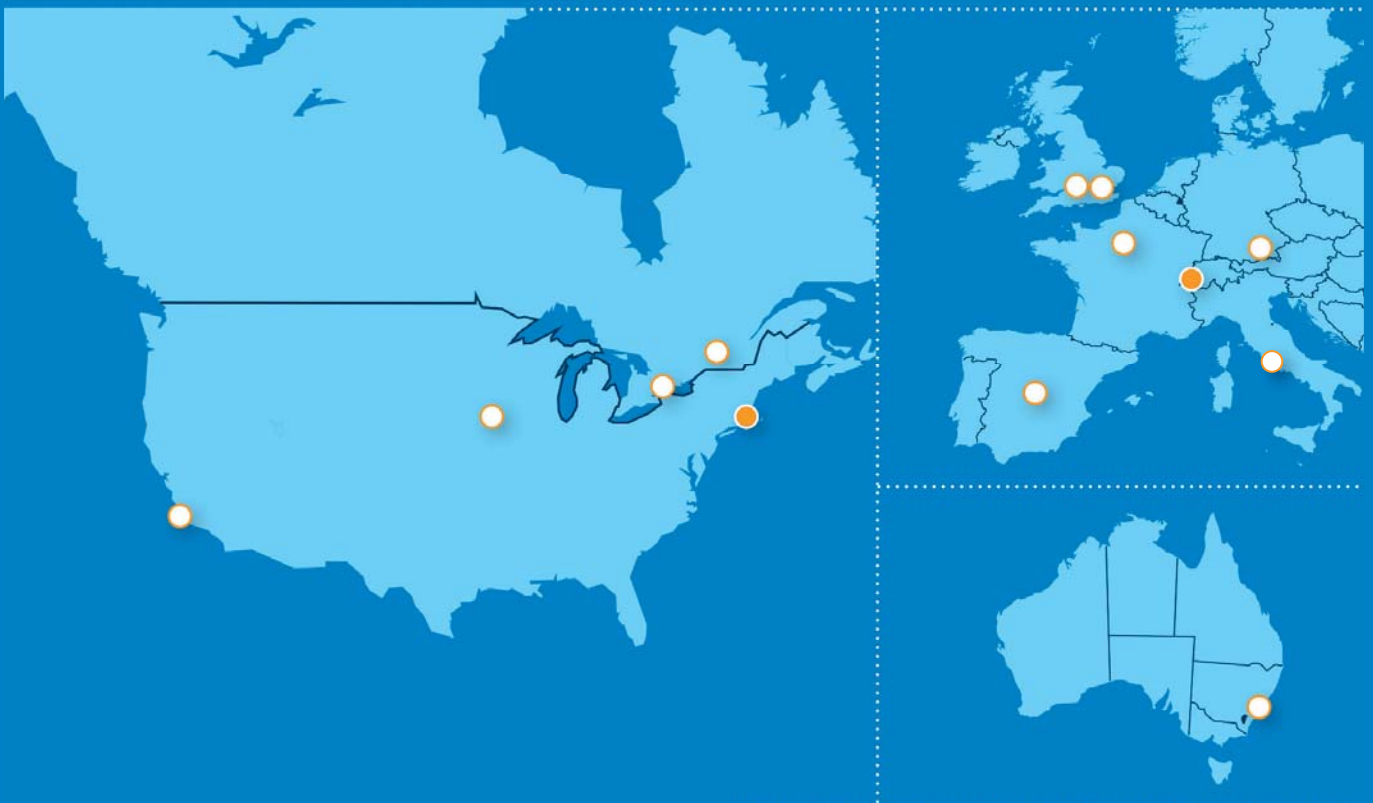
Abingdon, Oxon, UK

Seven Commercial Offices

Eysins, Switzerland (*international headquarters*)

Sydney, Australia | Mississauga, ON, Canada | Paris, France

Munich, Germany | Madrid, Spain | Rickmansworth, Herts, UK



VERTEX and VERTEX triangle logo are trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated

INTRODUCING VERTEX



THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

