

Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

FC



In questo numero

Centri a Confronto

- *L'esperienza del trapianto bipolmonare*

Bioetica

- *Bioetica clinica in fibrosi cistica*

Medicina, cultura ed arte

- *Idee ridicolizzate o rifiutate*
- *Poesia: parole, significati, identità*



I-neb

Adaptive Aerosol Delivery

IL NEBULIZZATORE INTELLIGENTE¹



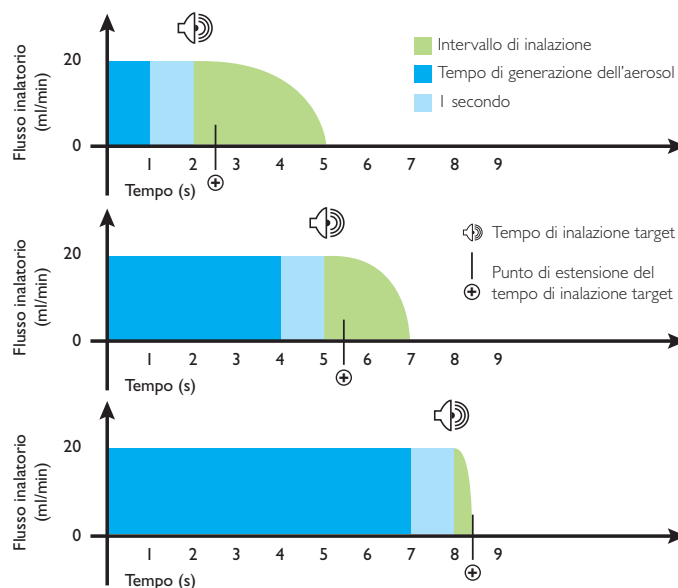
Una tecnologia sempre più all'avanguardia!

Grazie alla tecnologia **AAD** (Adaptive Aerosol Delivery) **I-neb** si adatta continuamente ai cambiamenti nel pattern respiratorio del paziente affetto da FC e rilascia il nebulizzato solo quando il paziente inspira. Questo elimina la sua dispersione durante l'espirazione.

Il bocaglio **TIM** (Target Inhalation Mode) aggiunge ulteriori vantaggi.²⁻⁴

La modalità TIM incoraggia il paziente ad inspirazioni lente e profonde:

- Il paziente inizia usando I-neb in Modalità TIM e inizialmente il tempo di inalazione target è impostato a 2 secondi⁵
- Nei respiri successivi tale tempo viene gradualmente incrementato in funzione della capacità inspiratoria del paziente, così da consentire una maggiore erogazione di aerosol⁵
- L'intervallo tra la fine della nebulizzazione e il tempo di inalazione target assicura che tutto il nebulizzato raggiunga i polmoni.⁵



Vantaggi per il paziente:

Maggiore deposizione polmonare:³

73,3%

Semplicità di utilizzo⁴

Minore tempo di nebulizzazione:³

3'

Elevata compliance:⁴

97,6%

Riduzione del tempo di trattamento:⁴

40-50%

Elevata aderenza al trattamento:²

89%

Riferimenti consigliati: 1. Denyer J. et al. The I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) System MEDICAMUNDI 2010;54/3:54-58
 2. McCormack P et al. A randomised controlled trial of breathing modes for adaptive aerosol delivery in children with cystic fibrosis. Journal Cystic Fibrosis 2011;10(5):343-349 3. Denyer J et al. The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) Technology: Past, Present, and Future. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery 2010;23(1):S1-S10 4. Denyer J et al. Domiciliary Experience of the Target Inhalation Mode (TIM) Breathing Maneuver in Patients with Cystic Fibrosis. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010;23(1):S45-S54
 5. Philips Respironics. Clinician's guide, I-neb[®] Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system for Target Inhalation and Tidal Breathing Modes 2011.

sommario



In copertina, "Curva dominante" (1936), di Vasilij Vasil'evic Kandinskij (1866-1944) (esposto al Museo Solomon R. Guggenheim, New York)

EDITORIALE Pag. 2

Il percorso dei pazienti pediatrici cronici verso l'età adulta: la medicina di transizione

F. Bellini, F. Puggelli, Direzione Sanitaria, AOU Meyer, Firenze

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica: un percorso di analisi della situazione italiana ed una proposta ai Centri di Riferimento

D. Tangolo, Direzione Sanitaria, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

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

L'esperienza del trapianto bipolmonare

- G. Cimino – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Lazio, Roma

- F. Ficili, A. Ferlisi, G. Traverso, L. Termini, M.A. Orlando, M. Collura –

CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Sicilia, Palermo

SAPER FARE Pag. 14

La lettera di dimissione medica (Ricovero, visita, controllo generale)

C. Braggion – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Toscana, Firenze

ICONOGRAFIA Pag. 16

A cura di R. Casciaro

BIOETICA Pag. 18

A cura di P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica

NARRAZIONE E MEDICINA Pag. 22

A cura di C. Riso

"Mi racconti una storia?" – Le emozioni narrate dai bambini in lista di trapianto polmonare

C. Riso, CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Piemonte, Torino

E. Iacinti, CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Emilia-Romagna, Parma

CALEIDOSCOPIO Pag. 25

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

MEDICINA DELLE EVIDENZE Pag. 31

A cura di G. Vieni

Studi di "effectiveness" in fibrosi cistica: si può fare di più!

NOVITÀ DALLA SIFC Pag. 35

Un'alleanza tra pazienti FC e mondo della ricerca: il gruppo IPaCOR

R. Buzzett, C. Cazzaroli, M. Samaja, G. Magazzù, a nome del gruppo IPaCOR

WWW.FC Pag. 37

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTE Pag. 39

Progressi in Medicina: idee ridicolizzate o rifiutate (seconda parte)

M. Conese, Università di Foggia

Poesia: parole, significati, identità – Intervista al Poeta Andrea Oxilia

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:

EAC 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

© EAC 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

Il percorso dei pazienti pediatrici cronici verso l'età adulta: la medicina di transizione

I continui progressi nell'ambito della conoscenza e della cura di molte patologie croniche, come la Fibrosi Cistica, consentono a molti bambini un'aspettativa ed una qualità di vita impensabile fino a pochi anni fa. La popolazione di soggetti affetti da patologie croniche che dall'età pediatrica raggiunge l'età adulta è in notevole aumento e rappresenta un'importante sfida per i medici e le organizzazioni sanitarie che devono realizzare servizi in grado di accompagnarli in modo sicuro e consapevole in questa fase di crescita, rendendo il più naturale possibile il passaggio dalla medicina pediatrica a quella dell'adulto. La "Medicina di Transizione" che rappresenta la gestione di un processo di passaggio è un tema di così grande attualità da essere stato all'inizio di questo anno oggetto di una linea guida del britannico *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)¹, commentata poi anche dal prestigioso *British Medical Journal*².

Quali sono i principi su cui fondare una "Medicina di Transizione"?

Prima di tutto occorre definire quando inizia l'età della "transizione". In realtà non esiste una risposta uguale per tutte le patologie croniche e per ogni paziente. Sicuramente occorre che il percorso inizi almeno 6 mesi prima del definitivo passaggio ai servizi dell'adulto. A seconda della patologia, ma anche di alcune condizioni individuali del paziente, il passaggio può essere avviato anche precocemente, fino dai 13-14 anni. Non va però dimenticato che, l'obiettivo principale del percorso, prima della sua durata, deve essere quello di accompagnare e sostenere il paziente finché non avrà raggiunto un certo grado di stabilità, autonomia e capacità di gestione della propria patologia.

A questo fine concorre anche il secondo principio: fornire al paziente una figura, non necessariamente medica, che sia un riferimento durante tutta la fase di transizione e aiuti il "giovane adulto" ad orientarsi nei servizi e a diventare protagonista del proprio percorso di cura.

Per questo all'inizio del percorso di transizione può essere necessario definire un piano di cura dettagliato, personalizzato sui bisogni e condiviso con il singolo paziente. Tutto questo tenendo ben presente che non si ha più davanti un bambino ma un "giovane adulto": questa condizione richiede un notevole cambiamento di approccio nella relazione medico-paziente, soprattutto da parte del pediatra, abituato a rapportarsi prevalentemente con i genitori.

È anche indispensabile che la Medicina di Transizione si svolga in un ambulatorio organizzato in modo congiunto tra i servizi pediatrici e dell'adulto, con sedute ambulatoriali condivise e strumenti di lavoro comuni, come ad esempio la cartella clinica che dovrebbe essere unica ed accompagnare il paziente in tutto il suo percorso.

Come si deve porre, pertanto, un'organizzazione sanitaria davanti al tema della "Medicina di Transizione"?

Prima di tutte occorre coinvolgere direttamente e tempestivamente i pazienti e le loro famiglie nella progettazione e nello sviluppo del percorso.

Poi, è necessario che il servizio sia in grado di personalizzare

la fase di transizione sulla base delle caratteristiche del paziente: maturità, abilità cognitive, stato psicologico, fattori sociali, etc. Va considerato, infatti, che durante l'adolescenza, la variabilità di questi fattori tra un individuo e un altro può essere notevole.

Un altro aspetto importante, è la necessità che l'approccio sia fortemente centrato sul paziente. Questo rappresenta una sfida importante soprattutto per il pediatra che, come accennato in precedenza, spesso è abituato a stabilire la propria alleanza terapeutica con i genitori più che con i piccoli pazienti. L'adolescente, invece, vuole e deve essere coinvolto direttamente nel processo di cura come un partner alla pari del medico: sta diventando un "giovane adulto" e, anche se è stato un bambino già abituato a convivere con una malattia cronica, deve affrontare, oltre ai cambiamenti comuni a tutti gli adolescenti, anche una nuova consapevolezza e accettazione del proprio stato di salute, per essere in grado di esprimere la propria volontà e i propri bisogni in autonomia.

Lo sviluppo dell'autonomia del paziente è infatti un altro punto chiave da perseguire. Soprattutto nel caso di malattie croniche invalidanti, è necessario permettere al paziente una vita quanto più autonoma possibile e, perché no, di realizzare le aspettative che ogni "giovane adulto" ha per il proprio futuro. Per realizzare questi obiettivi occorre una buona integrazione anche con i servizi socio-sanitari territoriali e le Cure Primarie perché il ruolo del Pediatra di Famiglia prima, del Medico di Medicina Generale poi, è fondamentale per la buona riuscita dei percorsi.

La Medicina di Transizione rappresenta quindi una nuova frontiera assai affascinante della medicina anche perché richiede un approccio integrato e multidisciplinare, con l'obiettivo di garantire al "giovane adulto" un passaggio quanto più graduale, personalizzato e naturale dai servizi pediatrici a quelli dell'adulto senza mai dare la sensazione al paziente e alla sua famiglia di essere abbandonato anche se cambiano le figure di riferimento, gli ambienti e le modalità organizzative della cura.

La medicina di transizione è anche un'occasione per integrare tra loro professionisti appartenenti a diverse



discipline Pediatriche e dell'Adulto che condividono le proprie competenze accompagnando la delicata fase di passaggio dei loro pazienti.

F. Bellini, F. Puggelli

**Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria
A. Meyer, Firenze
(francescabellini@meyer.it)**

Riferimenti bibliografici

1. NICE guideline - NG43. Transition from children's to adults' services for young people using health or social care service - 24 February 2016
2. Singh SP. Supporting young people in the transition to adults' services: summary of NICE guideline. *BMJ*

EDITORIALE

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica: un percorso di analisi della situazione italiana ed una proposta ai Centri di Riferimento

Il tema della definizione del setting di cura per i pazienti adulti affetti da fibrosi cistica non rappresenta, così come per altre patologie croniche, certamente una novità nel dibattito presente nella comunità scientifica. Tuttavia ciò che determina la necessità di approfondire l'argomento è legato fondamentalmente a due fattori. Il primo è di natura epidemiologica: il costante incremento della popolazione adulta affetta da tale patologia, infatti, in questo momento i pazienti adulti rappresentano oltre il 50% del totale e vi è una previsione di un ulteriore incremento nei prossimi anni. Il secondo motivo è di natura organizzativa: a fronte dell'incremento dei numeri di pazienti trattati e che, inoltre, essi presentano caratteristiche cliniche di maggiore complessità e dunque maggior carico assistenziale, è necessario un ripensamento dei modelli di cura messi in atto dalle organizzazioni sanitarie.

Per questi motivi la Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica ha attivato una Commissione composta da professionisti e rappresentanti della Lega Italiana Fibrosi Cistica al fine di individuare i problemi presenti sul territorio nazionale e individuare possibili soluzioni. La Commissione ha concordato sulla metodologia di lavoro di seguito brevemente descritta.

Il lavoro è iniziato valutando la documentazione disponibile prodotta dall'European Cystic Fibrosis Society ed in

particolare l'ultima versione degli Standard di Cura che individuano le caratteristiche di funzionamento dei centri di cura. Tuttavia la scelta operata di interpretare il problema non solo in termini di caratteristiche dei centri, ma di miglioramento del "sistema di cura" di questi pazienti ci ha indotto ad assumere quali riferimenti altri due documenti: "Quality Management in cystic fibrosis" e "Quality of care" dell'OMS (2006). L'utilizzo di questi due documenti, ed in particolare quello dell'OMS ci ha consentito di costruire un "framework" di riferimento.

In effetti l'OMS individua sei dimensioni della qualità: efficacia, efficienza, accessibilità, accettabilità/centralità del paziente, equità, sicurezza. Ognuna di queste parole è stata associata a concetti o strumenti ritenuti pertinenti ottenendo in tal modo una mappa concettuale espressa in forma di matrice, composta da una colonna per ognuna delle dimensioni proposta dall'OMS che conteneva i circa 70 concetti individuati. L'obiettivo era quello di definire delle aree di indagine che però contenessero già un riferimento a possibili aree di intervento in termini di miglioramento della qualità poiché "presidiabili" con strumenti ed azioni concrete.

Per essere più chiari faremo alcuni esempi: nella dimensione "accettabilità/centralità del paziente" compaiono parole come "Terapia domiciliare, Telemedicina, etc", ovvero "Case management", e ancora "Adeguatezza setting e cura rispetto

all'età del paziente" ed infine "Associazione". La presenza o meno di tali fattori non solo è indagabile, ma orienta già verso interventi migliorativi specifici.

Leggendo la matrice con un'altra chiave di lettura si nota come il fattore "Percorsi DiagnosticoTerapeuticoAssistenziali (PDTA)" compaia in più dimensioni, in particolare nella sfera dell'efficienza, accettabilità/centralità del paziente ed equità, ciò a dire che la presenza di PDTA può agire in modo pluridimensionale.

Partendo da questo framework di riferimento abbiamo costruito due strumenti di rilevazione dell'esistente, uno rivolto ai professionisti ed uno a pazienti. Nel questionario rivolto ai professionisti le aree di indagine sono state:

- Caratteristiche dei pazienti adulti seguiti dal centro
- Caratteristiche del centro
- Caratteristiche di funzionamento del centro
- Caratteristiche di rapporto con i pazienti
- Strumenti di empowerment del paziente

La prima di queste aree conteneva 60 item, la seconda 62, la terza 68, la quarta 10 e l'ultima 19.

Hanno compilato il questionari 18 centri di cui due che hanno in cura solo pazienti adulti. Il quadro che viene restituito è piuttosto interessante. Ad esempio dei 20 PDTA ritenuti utili (Insufficienza pancreatica, Epatopatia, Osteoporosi, Eradicazione prima infezione Pseudomonas, Esacerbazione polmonare, Prevenzione e terapia della malnutrizione, Diabete, Insufficienza respiratoria, Emottisi, Pneumotorace, ABPA, Incontinenza urinaria, Reazione allergica a farmaci, Occlusioni intestinali distali (DIOS), CVC, Sorveglianza complicanze nefrologiche, Iscrizione in lista per trapianto, Gestione gravidanza, Prevenzione oncologica e Disturbi emotivi) solo 3 centri dichiarano di possederli tutti, mentre il valore mediano è di 17 con un minimo di 4 PDTA. Il PDTA presente in tutti i centri è quello relativo all'emottisi, mentre sono rappresentati in meno della metà dei centri quelli relativi all'incontinenza urinaria, alla prevenzione oncologica ed ai disturbi emotivi. Appare evidente come il confronto e la condivisione all'interno della comunità di pratica potrebbe portare un miglioramento consistente.

Fra gli altri aspetti che vorremmo sottolineare, sempre rimanendo sugli esempi fatti poco prima, troviamo interessante il fatto che il "case manager" sarebbe presente in soli 7 centri ed in soli 3 casi questa figura ha beneficiato di un corso formativo specifico. Anche in questo caso potrebbero esser messe in atto iniziative per aumentare sia il numero dei centri in cui sia presente questo ruolo, sia le competenze che devono avere.

Passeremo ora ad un breve descrizione del questionario rivolto ai pazienti adulti. Questo conteneva tre aree: "io e la fibrosi cistica" (con 17 domande organizzate in 33 item), "tu e i professionisti che ti curano" (articolato in 13 domande con ulteriori approfondimenti) e, "tu e le organizzazioni di volontariato" (con ulteriori 6 articolazioni). Sono stati analizzati 914 questionari provenienti da 10 centri (Bari, Firenze, Genova, Messina, Milano, Napoli, Palermo, Roma, Torino e Verona). I dati, che verranno discussi nel libro bianco in via di definizione sono stati analizzati come dati complessivi e dati suddivisi per area geografica ovvero per fasce di età (fra i 18 ed i 25 anni, fra i 26 e i 34 anni, e superiore ai 35 anni). Per alcune domande si è anche differenziata la risposta distinguendo i tre centri (Milano, Napoli e Torino) che hanno in cura solo pazienti adulti.

Anche in questo caso sono emerse numerose informazioni utili, ma mantenendo l'impostazione di discussione tenuta per l'altro questionario, ovverosia accennando ad aspetti sui quali prevedere ambiti di miglioramento, ci limiteremo a discuterne, in quanto esemplificative, solo alcune. Un tema considerato era quello della telemedicina che vede partecipare meno del 10% dei 865 rispondenti; tuttavia dei 541 pazienti, che hanno risposto alla domanda se fosse ritenuto utile la telemedicina, ha risposto positivamente il 34% dei casi. Appare evidente come tale ambito meriti un approfondimento considerando la necessità di una risposta che non potrà essere solo "tecnologica", ma anche culturale.

Per quanto riguarda il ruolo dell'Associazione alla domanda "Conosci organizzazioni di volontariato che si occupano di fibrosi cistica?" hanno risposto 865 persone e di queste solo il 62% in modo positivo. Il dato è omogeneo fra i pazienti che hanno risposto, con una percentuale leggermente inferiore nel Sud Italia. Anche per questo argomento riteniamo si possano mettere in atto azioni di miglioramento.

L'ultimo aspetto che vorremmo sottolineare è quello relativo a "Adeguatezza del setting di cura rispetto all'età del paziente". La domanda posta era la seguente: "Pensi sia un problema essere seguito in una struttura che ospita anche bambini con fibrosi cistica?". A questa domanda non hanno risposto solo 29 persone e fra le risposte segnaliamo che coloro che non lo ritengono un problema rappresentano circa il 60%. Articolando il dato per area geografica, si nota come si passi da un 48% nel Nord Italia al 67% del Centro fino al 78% del Sud. Anche in questo caso appare evidente come ad aspetti tecnici si sommino aspetti di tipo culturale.

Per concludere, ci pare di poter dire che l'impianto di indagine sembra rispondere agli obiettivi che ci eravamo posti, ed inoltre apre ad ulteriori riflessioni attinenti al concetto di "sistema di cura" dei pazienti adulti che deve comprendere il tema della transizione dei pazienti dall'età pediatrica all'età adulta.

Domenico Tangolo

Direzione Sanitaria (SC Qualità, Risk Management, Accreditamento), Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

dtangolo@cittadellasalute.to.it

A nome della Commissione Adulti, composta da C. Castellani, T. Perelli, A. Gerosa, G. Puppo, A. Oneta, F. Blasi, B. Messori, C. Braggion, L. Minicucci, S. Perobelli, V. Carnovale, D. Tangolo



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 questa Rubrica della rivista, le loro opinioni e le loro storie, con lo scopo di rendere il dibattito su questo tema a più voci. Nel 2014 sono venuti i contributi di Treviso; nel 2015 quelli di Verona, Campobasso, Torino e Genova. Nel 2016 i contributi provenienti da Campobasso, Cerignola ed, in questo numero, di nuovo Torino e Verona.

Genitore

Il passaggio all'età adulta porta necessariamente dei cambiamenti. Questo passaggio della vita di ognuno di noi penso necessiti di una maggiore attenzione e sensibilità nell'essere affrontato per chi è affetto da una malattia cronica.

In quanto genitore FC so bene che questa malattia coinvolge numerosi apparati che con la crescita e lo sviluppo possono necessitare di maggiori cure, che devono interfacciarsi con le necessità di un adulto quali le relazioni sociali, la sfera affettiva, lo studio, l'attività lavorativa, la procreazione, etc.

In una realtà in cui esistono un centro Pediatrico e uno per Adulti, tanto il centro Pediatrico è accogliente con una funzione di accudimento e crescita del neonato fino all'età adulta, tanto il centro Adulti ha la stessa funzione di accoglienza però con un atteggiamento di responsabilizzazione del paziente, che da quel momento diventa regista vero e proprio nella gestione delle proprie cure.

Posto che in presenza di due Centri separati o di un Centro Unico sono comunque presenti i vari specialisti (pediatri, internisti, pneumologi, gastroenterologi, nutrizionisti, psicologi, fisioterapisti, assistenti sociali) e che quindi le cure sono fornite al meglio sia in un modo che nell'altro, spostandosi ad un Centro Adulti penso che si possa cogliere come aspetto positivo il vero e proprio passaggio quale occasione di completa presa di coscienza della propria condizione di uomo o donna che raggiunge la piena responsabilità di sé e della gestione della propria malattia.

Questa tappa della vita, pur in parte dolorosa, perché il ragazzo/a non è più seguito dal personale diventato praticamente "di famiglia", perchè lo conosce da quando era molto piccolo, inizialmente perde i rassicuranti punti di riferimento che permettono ad ognuno di noi di affrontare le difficoltà con un pizzico di serenità, nello stesso tempo può essere considerata come un'occasione di crescita per i ragazzi e le loro famiglie.

M., adulto

Sono M., ho 21 anni, la fibrosi cistica mi è stata diagnosticata quando avevo 5 mesi e da allora sono in cura nel centro fibrosi cistica della mia regione.

Per me medici e infermieri sono come una seconda famiglia. Si sono sempre presi cura di me da quand'ero molto piccolo, ogni minimo sintomo di malessere che avevo mi facevano degli esami per verificare che tutto fosse nella norma. La fibrosi cistica è parte della mia vita, conviviamo, ma con questo non vuol dire che io stia bene.

L'anno scorso, quando stavo aspettando il foglio delle dimissioni perché ero stato ricoverato per un ciclo di antibiotici endovena, la dottoressa mi disse che era arrivato un farmaco per guarire in parte dalla fibrosi cistica; subito non riuscivo a realizzare perché non riuscivo a crederci, ma poi ero talmente felice da non aver parole per esprimerlo. La terapia genica che sto prendendo serve a far funzionare nuovamente il canale del cloro, in poche parole colpisce il cuore della malattia. Dopo tre mesi ho rifatto il test del sudore e il cloro si è dimezzato.

Adesso sto abbastanza bene e se la malattia è rimasta stabile per tutto questo tempo è grazie a tutto il lavoro che medici, infermieri e fisioterapisti hanno svolto con me da quand'ero molto piccolo ad oggi. Io con la fibrosi cistica convivo ogni giorno ma non mi impedisce affatto di svolgere la vita come vorrei, perché riesco a fare ciò che desidero ad eccezione della attività sportiva (è da un po' di tempo che non riesco più a correre e andare in bici). Tutto ciò non mi condiziona a livello psicologico, anche se ho questa malattia, mi sento uguale agli altri perché lo sono e lo siamo tutti noi pazienti con la fibrosi cistica.

Grazie per avermi dato questa opportunità di testimoniare la vita di un adulto affetto da fibrosi cistica e grazie ai medici e tutto il personale del mio centro per essersi presi, e ancora tutt'ora, cura di me.

Due fratelli adulti

Siamo due pazienti di 28 e 34 anni che frequentano il centro dalla nascita. In questi anni abbiamo potuto osservare i molteplici cambiamenti del reparto con ristrutturazioni e cambi di sede che non sempre sono risultati adatti alle nostre esigenze.

Il nostro centro FC ideale è sicuramente una struttura nuova disposta su due piani, con un ingresso senza scale o con una rampa per disabili così da facilitare chi di noi fatica a fare sforzi. Al piano terra il Day Hospital con tutto il necessario per supportare l'iter medico del paziente: sala prelievi, sala colloqui con le fisioterapiste, studi per le visite mediche, ed uno spazio sufficientemente adeguato per la spirometria e tutti i test eseguibili in fase di DH.

Per noi è fondamentale portare avanti progetti di ricerca e di studio per potenziare e migliorare la cura di noi pazienti; risulta perciò doveroso adibire degli spazi appropriati ai pazienti coinvolti in studi clinici.

Al secondo piano, il reparto, per i ricoveri con due ascensori, uno piccolo per salire e scendere liberamente, ed uno più grande per poter trasportare i pazienti allettati. Le stanze sono grandi e luminose, con bagno fenestrato, frigorifero, televisore e climatizzatore, con delle mensole per poter appoggiare le attrezzature per la fisioterapia che difficilmente

sono tutte contenibili sui soli comodini. Sarebbe ideale una cucina interna, dove mensilmente il cuoco cambia il menù così il cibo è sempre buono, caldo ed appetitoso. Soprattutto servito ad un orario umano e non da geriatria (considerano che ora la cena viene servita tra le 18.45-18.50). Una palestra attrezzata che permetta di eseguire i test da sforzo, dato che ora vengono eseguiti nel corridoio. Adeguare un piccolo spazio per le visite di parenti e amici, aiuterebbe i pazienti a vivere in maniera più serena la degenza. Ultimo, ma non per importanza, un collegamento diretto tra farmacia e reparto avendo la certezza che i farmaci prescritti dallo specialista vengano consegnati corretti e non modificati a seconda delle scorte presenti.

Per quanto riguarda lo spazio esterno è necessario un parcheggio adeguato alla mole di pazienti ospitati dal centro ed inoltre un giardino curato che permetta di restare all'aria aperta spezzando la vita ospedaliera con una piccola area giochi per i piccoli pazienti. E' doveroso aumentare il numero di personale qualificato, quali medici, fisioterapiste, infermiere, oss, etc.

Ci auguriamo che alcune di queste idee possano essere motivo di riflessione per sviluppare ed implementare al meglio i centri FC.



L'ESPERIENZA DEL TRAPIANTO BIPOLMONARE

Riporta le seguenti caratteristiche di ciascuno dei pazienti inclusi in lista d'attesa per il trapianto bipolmonare negli anni 2010-11-12-13-14: a) numero dei pazienti con FC in carico nell'anno; b) età (anni e decimi) al momento dell'inserimento in lista; c) sesso; d) controindicazioni relative ed assolute presenti (fare riferimento alla Tabella) al momento dell'inserimento in lista d'attesa; e) indica i tre criteri prioritari che ti hanno spinto a considerare l'opzione del trapianto per il paziente considerato; f) Centro Trapianti che ha dato l'idoneità all'inserimento in lista d'attesa; e) età (anni e decimi) del trapianto (ne = non eseguito); g) età (anni e decimi) del decesso (no = non deceduto); h) età (anni e decimi) dell'inserimento in lista d'urgenza (intubazione e/o ECMO) (no = non uso della lista d'urgenza); i) sopravvivenza a 3 mesi dopo il trapianto (si/no); l) sopravvivenza a 1 anno (si/no). Ti chiedo di produrre una Tabella con i dati richiesti per ciascun paziente per ciascuno dei 5 anni considerati. Commenta il caso dei decessi avvenuti in lista d'attesa e di quelli avvenuti entro il primo anno dopo il trapianto. Illustra brevemente il vostro protocollo di trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica.

TABLE 2: Contraindications to LTX.

(a) Absolute contraindications to LTX

- (i) Malignant diseases in the past 2 years
- (ii) Untreatable severe dysfunction of another important organ system (heart, liver, and kidney) not amenable to surgical correction/combined TX
- (iii) Chronic, incurable extrapulmonary infection
- (iv) Severe deformations of chest and spine
- (v) Severe or symptomatic osteoporosis
- (vi) Lack of adherence to therapy
- (vii) Untreatable mental disorders combined with lack of cooperation
- (viii) Addictive disorder currently or during the past 6 months (tobacco and alcohol addiction, substance abuse)

(b) Relative contraindications to LTX

- (i) Age > 65 years
- (ii) Critical/unstable clinical situation
- (iii) Seriously limited functional status without potential for rehabilitation
- (iv) Colonisation with *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* and *Mycobacteria abscessus*
- (v) Diseases not optimally treated (e.g., arterial hypertension, diabetes mellitus, GERD, osteoporosis, and coronary heart disease)

Pulmonary Medicine
Volume 2014, Article ID 621342, 22 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/621342>

Le tabelle seguenti analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014. Altri pazienti erano ancora in lista in quel periodo, sono deceduti o sono stati trapiantati ma non sono stati inclusi nella tabella.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	444	10 (2.25%)
2011	428	13 (3.04%)
2012	470	10 (2.13%)
2013	480	10 (2.08%)
2014	495	6 (1.21%)
	totale	49

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	19.4	-	IRC, ID	RM	-	19.5	-	0.1 [¶]	-	-
F	34.8	-	IRC, ID	RM	-	35.6	-	0.8 [¶]	-	-
M	26.4	-	IRC, ID	RM	28.3	28.4	-	1.9	no	-
M	32.1	-	IRC, ID	RM	33.0	37.8	-	0.9	si	si
M	33.2	Bg	IRC, ID	RM	33.2	33.6	-	0.01	si	no
F	22.4	M	IRC, ID	RM	23.2	23.4	-	0.8	no	-
F	13.0	M	IRC, ID	RM	-	13.2	-	0.2 [¶]	-	-
M	24.6	-	IRC, ID	RM	27.6	-	-	3.0	si	si
F	42.8	-	IRC, ID	RM	43.6	-	-	1.0	si	si
M	24.3	-	IRC, ID	RM	25.5	-	-	1.2	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	52.0	-	IRC, ID	RM	52.1	-	52.0	0.1	si	si
M	25.5	-	IRC, ID	RM	25.6	27.5	25.5	0.1	si	si
F	30.6	-	IRC, ID	RM	30.7	-	30.6	0.1	si	si
F	41.5	-	IRC, ID	RM	41.9	-	-	0.4	si	si
F	41.5	M	IRC, ID	RM	-	41.9	-	0.4 [¶]	-	-
F	46.3	-	IRC, ID	RM	50.0	50.1	50.0	3.6	no	no
F	39.9	-	IRC, ID	RM	42.7	-	-	2.6	si	si
F	16.2 [#]	M	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
M	24.0	-	IRC, ID, E	RM	-	24.3	24.2	0.3 [¶]	-	-
M	37.0	Bg	IRC, ID, E	RM	37.6	-	-	0.6	si	si
M	16.1	M	IRC, ID	RM	16.9	17.0	-	0.8	no	no
F	35.6	M	IRC, ID	RM	-	36.9	-	1.3 [¶]	-	-
F	30.2	M	IRC, ID, E	RM	-	30.3	-	0.1 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute;

2012

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (\$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	40.1	M	IRC, ID	RM	40.2	40.2	40.2	0.1	no	no
F	29.1	M	IRC, ID	RM	31.0	-	-	1.9	si	si
M	33.8	-	IRC, ID	RM	34.7	-	-	0.9	si	si
F	17.5 [#]	M	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
F	29.5 [#]	-	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
F	8.1	M	IRC, ID	RM	-	8.3	-	0.2 [¶]	-	-
M	15.2 [#]	-	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
F	47.0	-	IRC, ID	RM	-	48.2	48.2	1.2 [¶]	-	-
M	26.5	M	IRC, ID	RM	-	27.8	-	1.3 [¶]	-	-
F	46.2	-	IRC, ID	RM	-	46.3	-	0.1 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (\$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	25.0	-	IRC, ID	RM	27.8	-	-	2.8	si	si
F	41.0 [#]	-	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
M	41.0 [#]	M	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
F	39.0	-	IRD, ID	RM	42.0	-	-	3.0	si	si
M	21.7 [#]	M	IRD, ID	RM	-	-	-	-	-	-
F	33.0	Ma	IRD, ID	RM	-	33.1	-	0.1 [¶]	-	-
F	38.9	-	IRD, ID	RM	41.0	41.1	-	2.2	no	no
F	25.2	M	IRD, ID	RM	25.3	25.4	25.3	0.1	no	no
F	31.0 [#]	-	IRD, ID	RM	-	-	-	-	-	-
M	30.4 [#]	M	IRD, ID	RM	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico

2014

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	25.2 [#]	-	IRC	RM	-	-	-	-	-	-
F	26.0 [#]	M	IRC	RM	-	-	-	-	-	-
M	23.6	-	IRC, ID, E	RM	23.6	23.7	23.6	0.0	no	no
F	32.9 [#]	-	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
M	41.2	-	IRC, ID	RM	41.3	41.3	41.2	0.1	no	no
F	39.2	-	IRC, ID	RM	40.4	-	-	1.2	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

Di seguito sono indicati i dati principali del programma trapianto nei pazienti con fibrosi cistica afferenti al Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lazio nel periodo 1996-2014.

N° pazienti valutati per l'eligibilità al TP	242	
N° pazienti inseriti in lista d'attesa per TP	225	
N° pazienti sottoposti a TP	122	Corrisponde al 54% dei pazienti inseriti in lista d'attesa per TP
N° pazienti sottoposti a TP in altra sede	5	
N° pazienti in follow-up post-trapianto*	100	
N° pazienti attualmente viventi	52	Corrisponde al 23% dei pazienti inseriti in lista d'attesa per TP, al 43% dei pazienti sottoposti a TP, al 52% dei pazienti che hanno avuto un follow-up post-trapianto
N° Pazienti deceduti nel post-trapianto*	44	Corrisponde al 36% dei pazienti sottoposti a TP
N° Pazienti deceduti tra l'intervento chirurgico e la dimissione dal reparto di cure intensive e/o chirurgico	32	Corrisponde al 26% dei pazienti sottoposti a TP

*: eventi del post-trapianto dopo la dimissione dal reparto di cure intensive e poi chirurgico

La sopravvivenza ad 1, 5, 10 e 15 anni ha riguardato, rispettivamente, il 94%, 65%, 45% e 30% dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare.

Nella nostra esperienza di utilizzo della lista d'urgenza, ciò ha riguardato 10 pazienti: 2 pazienti non sono stati trapiantati, 8 sono stati sottoposti a trapianto polmonare, ma solo 3 sono in follow-up post-trapianto, di cui 2 attualmente viventi ed 1 è deceduto a distanza di 2 anni dal trapianto.

Da una prima analisi di questi dati emerge una buona sopravvivenza anche a distanza. Purtroppo i dati dei pazienti inseriti nella lista d'urgenza non sono confortanti sia per quanto riguarda la riuscita dell'intervento, sia per quanto riguarda il follow-up a distanza. Quest'elevata mortalità ha contribuito a ridurre la sopravvivenza post-trapianto. Vi è inoltre da osservare che negli ultimi anni il numero di trapianti elettivi si è ridotto. Questo ci deve fare riflettere su due aspetti:

- occorre definire quando un paziente non è più trapiantabile, poiché ha una alta probabilità di avere il decesso durante o subito dopo il trapianto polmonare;
- la buona sopravvivenza a 15 anni (il prossimo anno avremo i dati di sopravvivenza fino a 20 anni, che sembra non discostarsi da quella ai 15 anni) suggerisce che forse esiste un donatore ideale, un ricevente ideale e forse un follow-up più adeguato, che deve considerare l'aderenza alla terapia, gli schemi terapeutici utilizzati.

Vorrei soffermarmi sulla aderenza alla terapia: nel nostro centro anche il paziente trapiantato "più anziano" viene continuamente stimolato ad avere controlli regolari, una misura regolare della spirometria, anche domiciliare, e ad avere uno stile di vita adeguato (giusta alimentazione, buona idratazione, sport, vaccinazioni).

Merita segnalare la nostra esperienza nel rigetto cronico. Da circa 3 anni stiamo utilizzando la fotoafesi extracorporea con ottimi risultati, sia per quanto riguarda la sopravvivenza sia per quanto riguarda anche un possibile leggero miglioramento

funzionale (test cammino, saturazione in ossigeno). I risultati incoraggianti ci hanno spinto nell'ultimo anno all'utilizzo di tale procedura a supporto della terapia tradizionale, anche quando la situazione funzionale è accettabile (FEV1 > 60% predetto), ma viene registrato un calo del FEV1 > del 10% rispetto al valore basale. In questi casi abbiamo registrato non solo un arresto della deflessione funzionale, ma anche un importante recupero.

Per quanto riguarda la nostra esperienza di utilizzo della ventilazione meccanica non invasiva (NIV), abbiamo osservato risultati buoni, anche di rallentamento e/o arresto del peggioramento funzionale, quando il suo utilizzo è stato avviato quando ancora è presente un' accertata elasticità polmonare. Oltre che nella fase di attesa per il trapianto la NIV è impiegata, con modalità notturna, insieme alla fotoferesi, nel rigetto cronico avanzato.

In conclusione, non esiste una terapia immunosoppressiva ideale da applicare nel follow-up post trapianto a lungo termine: rimane fondamentale individualizzare il trattamento, adattandolo rapidamente ai cambiamenti della situazione clinica. Restano inoltre centrali l'attenzione alle infezioni fungine e al reflusso gastro-esofageo, che possono "aprire la strada" al rigetto cronico, ed il monitoraggio del danno renale. Meritano di essere studiate su più ampie casistiche l'efficacia della fotoferesi e della NIV in presenza di rigetto cronico ingravescente.

Giuseppe Cimino – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lazio, Roma
(ciminolo@tiscali.it)

Le tabelle seguenti analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014: si tratta di 17 pazienti inseriti in lista d'attesa per trapianto, di cui 8 sono stati trapiantati.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	232	6 (2.59%)
2011	223	3 (1.34%)
2012	228	5 (2.19%)
2013	230	1 (0.43%)
2014	227	2 (0.88%)
	totale	17

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (\$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	36.9	-	ID	PA	41.9	-	-	5	si	si
F	17.6	Bc	IRA	PA	-	18.5	-	0.9 [¶]	-	-
F	8.7	M	ID	PA	-	10.4	-	3.3 [¶]	-	-
F	26.1 [#]	-	FEV, ID, IRC	PA	-	-	-	-	-	-
M	25.9	M	FEV	PA	-	30.4	-	4.5 [¶]	-	-
F	21.3 [#]	-	ID	PA	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: valore di FEV1 < 30% predetto

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	10.1	-	FEV, IRC	PA	10.9	12.4	-	0.8	si	si
M	44.2	-	IRA, FEV	PA	-	44.6	44.6	0.4 [¶]	-	-
F	26.2	-	ID, FEV	PA	-	27.3	-	1.1 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: valore di FEV1 < 30% predetto

2012

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	6.5	M	IRA	PA	6.6	-	6.5	0.1	si	si
F	34.3 [#]	Bc, M	FEV, ID	PA	-	-	-	-	-	-
M	49.4	-	FEV, ID	PA	51.1	-	-	1.7	si	si
F	21.6	Bc	ID	PA	22.4	-	-	0.8	si	si
F	31.7	-	ID, FEV	PA	33.1	-	-	1.4	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: valore di FEV1 < 30% predetto

2013

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	17.5	M	ID	PA	18.7	-	-	1.2	si	Si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: valore di FEV1 < 30% predetto

2014

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	33.9 [#]	-	ID, FEV, IRC	PA	-	-	-	-	-	-
M	30.4	-	IRA, FEV	PA	30.4	-	30.4	0.0	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: valore di FEV1 < 30% predetto

L'attività del Centro di Palermo per i trapianti è iniziata negli anni 90 ma si è implementata a partire dall'anno 2003 grazie alla collaborazione attiva con i colleghi del Centro Trapianti dell'ISMETT di Palermo cui abbiamo sottoposto la totalità dei pazienti.



I pazienti inseriti in lista nel periodo richiesto (2010 - 2014) sono stati in totale 17, 12 adulti e 5 di età inferiore ai 18 anni. Di questi 8 sono stati sottoposti a trapianto (di cui 3 di età inferiore ai 18 anni e 5 adulti), 5 sono deceduti durante l'attesa e 4 sono ad oggi in lista d'attesa.

In tre pazienti è stato necessario attivare il protocollo di emergenza-urgenza. Di questi 2 sono stati trapiantati rispettivamente dopo 15 e due giorni dall'inizio del supporto con ECMO con buon esito e sono ad oggi in follow-up; 1 paziente è invece deceduto in attesa di trapianto dopo tre settimane.

La durata media della lista d'attesa è stata di 2.1 anni. Per i pazienti deceduti l'attesa media in lista è stata di 2.3 anni in linea con la media nazionale per i pazienti in lista di trapianto di polmone. La mortalità in lista di attesa nel quinquennio considerato è stata del 29%, anche se considerando solo l'anno 2014 non abbiamo avuto alcun decesso tra i pazienti in lista di attesa, con una mortalità, per l'anno 2014, nettamente inferiore alla media nazionale per il trapianto di polmone per tutte le patologie (9.3% - dati SIT 2014).

Analizzando le caratteristiche dei pazienti inseriti in lista d'attesa nel quinquennio considerato si può osservare come il ricorso a numerosi cicli di terapia antibiotica ev per riacutizzazione respiratoria con scarso controllo delle infezioni sia stato uno dei motivi più frequenti di inserimento in lista, seguito dalla IRA e IRC. In linea con i dati della letteratura di una peggiore prognosi per i pazienti con BMI inferiore a 17, la condotta del nostro centro è stata quella di sottoporre i pazienti con cattivo stato nutrizionale a supporto nutrizionale invasivo prevalentemente notturno con gastrostomia, al fine di migliorare lo stato nutrizionale, ancor prima dell'inserimento in lista di attesa. Nel quinquennio considerato, i pazienti sottoposti a gastrostomia sono stati 4, di cui due sono stati trapiantati con buon esito, uno è ancora in lista d'attesa ed un paziente è deceduto in lista di attesa.

La sopravvivenza a tre mesi e ad un anno dal trapianto è stata del 100%; tutti i pazienti hanno proseguito con regolarità il programma di follow-up sia c/o il nostro Centro che c/o il Centro Trapianti; nello specifico tali pazienti vengono seguiti in follow-up c/o il nostro CRR per quanto riguarda le problematiche relative alla FC, mentre per tutto ciò che riguarda le complicanze post trapianto vengono seguiti in follow-up c/o il CT. Tale strategia condivisa nel post trapianto ha certamente portato ad un miglioramento della prognosi specie in quelle condizioni di trapianto difficile e garantito un approccio ottimale e tempestivo di tutte le complicanze del post trapianto sia di tipo infettivo sia secondarie alla terapia immunosoppressiva.

Tra le complicanze post trapianto segnaliamo in tre pazienti su 8 (pari al 37,5%) complicanze neoplastiche.

Sarebbe auspicabile, al fine di ottimizzare l'approccio ai pazienti sottoposti a trapianto, avere a disposizione protocolli nazionali standardizzati per poter meglio definire l'approccio farmacologico pre- e post-trapianto nella gestione delle infezioni, delle comorbidità associate, della terapia immunosoppressiva e le complicanze legate a quest'ultima.

Relativamente al trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica nei pazienti FC, indipendentemente dall'inserimento in lista di trapianto polmonare, c/o il nostro CRR utilizziamo il ricorso all'ossigenoterapia nei pazienti con insufficienza respiratoria anche intermittente con l'intento di migliorare la qualità di vita e la resistenza alle attività quotidiane. Nei casi in cui non vi siano controindicazioni avviamo la NIV. Ad oggi 2 pazienti praticano NIV con buona compliance e mantenimento di valori emogasanalitici accettabili; a 2 pazienti è stata proposta ossigenoterapia ad alti flussi che in un caso non è stata tollerata ed il paziente pratica ossigenoterapia standard a bassi flussi con nasocannule con valori emogasanalitici nella norma. Nel paziente che pratica ossigenoterapia ad alti flussi abbiamo osservato un miglioramento della qualità di vita, della qualità del sonno, ed un aumento della resistenza alle attività quotidiane. Tali dati ad oggi preliminari e limitati solo ad un esiguo numero di pazienti necessitano di ulteriore follow-up a breve e a lungo termine, al fine di stabilire se un precoce ricorso a tale metodica ventilatoria possa ritardare l'avvio di metodiche ventilatorie più invasive e migliorare a lungo termine la residua compliance respiratoria.

Ci auguriamo che l'avvio del programma di ricondizionamento polmonare presso l'ISMETT possa contribuire a ridurre i tempi di attesa e la mortalità in lista. Per la nostra esperienza ci sentiamo di proporre il modello di gestione condiviso tra il centro di cura e il CT come modello vincente mirato sia all'ottimizzazione dei criteri di selezione dei pazienti da inserire in lista sia ad un miglioramento della prognosi a lungo termine dei soggetti sottoposti a trapianto.

F. Ficili, A. Ferlisi, G. Traverso, L. Termini, M.A. Orlando, M. Collura – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Sicilia, Palermo
(francesca.ficili@arnascivico.it)



SAPER FARE

LA LETTERA DI DIMISSIONE MEDICA (RICOVERO, VISITA, CONTROLLO GENERALE)

1. Scopo

La lettera di dimissione serve al medico per comunicare al paziente-familiari ed al medico curante l'essenziale dei rilievi della visita, del controllo generale, del ricovero ed i suggerimenti sul follow-up successivo, comprese le variazioni terapeutiche. L'ultimo aspetto è quello più rilevante, poiché comporta una valutazione del profilo prognostico del singolo e tiene conto della continuità della presa in carico e della continuità delle cure. La lettera di dimissione rappresenta anche la sintesi clinica più recente, a cui il medico specialista successivo fa riferimento nelle attività del DH. Il linguaggio della lettera è semplice e diretto. Le note seguenti servono a caratterizzare le lettere in modo che la loro struttura sia la stessa, indipendentemente dai medici scriventi.

Il controllo generale ed il ricovero sono due momenti centrali dell'assistenza, poiché rappresentano un momento di riflessione e di sintesi sui problemi del paziente e sul suo futuro. La storia clinica di ogni paziente è attraversata da eventi, che segnano una svolta negativa ma anche positiva nell'evoluzione della malattia e nell'aggiustamento del paziente e la sua famiglia ad essa. La nostra attività clinica consiste nel riconoscere questi eventi, interpretarli e riadattare le terapie. "Eventi" non sono solo delle complicanze (emottisi, pnx, etc.) o una esacerbazione acuta, di varia gravità e con varia risposta alla terapia, ma anche l'isolamento di un battere (es. Micobattere atipico, MRSA) o un trend in uno dei parametri che periodicamente monitoriamo. "Eventi" sono anche le "tappe" della vita: il completamento degli studi, un lavoro stabile, l'autonomia e la formazione di una nuova famiglia, la maternità/paternità, ma anche le difficoltà, le "crisi", nel mantenere gli equilibri raggiunti.

E' importante soffermarsi sulle "tendenze": il rallentamento o lo stop della crescita o il calo ponderale nell'adulto; il calo della funzione polmonare o la sua instabilità; la comparsa di alcuni patogeni "nuovi" o l'acquisizione da parte di quelli cronici di alcune, poi di molte ed infine di tutte le resistenze agli antibatterici; l'appesantimento radiologico non tanto per "focolai" ma anche solo per l'aumento dell'impatto mucoide endobronchiale oppure per il peggioramento delle bronchiectasie o dell'air trapping o dell'interessamento della periferia.

Poi ci sono le richieste del paziente e della sua famiglia. Di continuità medica o di difficoltà nel mantenimento della continuità di un regime terapeutico. Di informazioni, il desiderio di partecipare alla ricerca clinica. Di conoscere sulla maternità e paternità.

Tutto ciò e molto altro. Ma ciò che deve prevalere è la condivisione dell'interpretazione degli eventi, il tentativo di gettare uno "sguardo" verso i mesi successivi, delineando ed anticipando le priorità diagnostiche e terapeutiche che dovranno essere perseguite, una "rotta" ed una "mappa" per tracciare il cammino (della malattia e della terapia).

2. Campo di applicazione

Si applica ad ogni visita, al controllo generale annuale, alla degenza ordinaria. Si utilizzano i template di stampa previsti in Camilla ("Relazione visita", "Lettera di dimissione") e quelli utilizzati abitualmente nelle degenze presso il Meyer e le Malattie Infettive di Careggi.

3. Contenuto

- A. La lettera di dimissione dalla degenza ordinaria (Meyer o Careggi) è scritta utilizzando il template in uso ed è ordinata secondo i seguenti paragrafi: a) diagnosi di dimissione (in grassetto – contiene le informazioni essenziali sulla malattia di fondo, i dati essenziali emergenti dal ricovero attuale e le novità della terapia di fondo); b) note generali sulla malattia di base (funzione pancreatica, malattia polmonare, comorbidità e/o complicanze); c) ragioni del ricovero; d) decorso ed accertamenti principali; e) suggerimenti per le cure domiciliari ed il follow-up; f) terapia domiciliare; g) prossimo controllo (data e finalità). I diversi paragrafi vanno differenziati indicando il titolo con lettere maiuscole (vedi esempio).
- B. La lettera di dimissione del controllo generale annuale è scritta utilizzando il template di stampa "Lettera di dimissione" di Camilla, che riporta i dati anagrafici, ausometrici, i valori della spirometria, i risultati della coltura espettorato, la terapia medica domiciliare e la data e gli accertamenti per il controllo successivo. In "Sintesi lettera dimissione" c'è lo spazio per il "corpo della lettera", da differenziare in 3 sezioni: a) bilancio dell'ultimo anno (riportare i dati storici più recenti relativi alla malattia polmonare, includendo il numero delle esacerbazioni, differenziando quelle trattate ev e quelle per os, la microbiologia, l'andamento della funzione polmonare, lo stato nutrizionale, le co-morbidità e/o complicanze); b) rilievi attuali (riportare l'essenziale utile per il paziente-familiari); c) conclusioni (giudizio sull'andamento e suggerimenti per il follow-up, comprese le variazioni tera-



peutiche proposte). Si veda l'esempio.

- C. La lettera di dimissione della [visita/Day Hospital](#) è scritta utilizzando il template di stampa "Relazione di visita" di Camilla, che riporta i dati attuali anagrafici, auxometrici, i valori della spirometria, la terapia medica domiciliare e la data per il controllo successivo. Il testo va scritto dal medico in "Sintesi lettera dimissione" di Camilla. Deve essere sintetica e deve valorizzare soprattutto i suggerimenti per le cure domiciliari ed il follow-up. Si veda l'esempio.

Una copia della lettera di dimissione va consegnata al paziente, una copia rimane nella cartella clinica individuale di DH; nel caso della lettera di dimissione del ricovero una terza copia rimane nella cartella clinica di degenza.

I dati clinici e la parte scritta dal medico in "Sintesi Lettera di Dimissione" restano memorizzate nel database Camilla e possono perciò essere sempre consultati anche accedendo a quest'ultimo, oltre che alla cartella clinica individuale di DH.

4. Riferimenti bibliografici

- I. Smith AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13:S23-S42

5. Indicatori di aderenza e di efficacia del protocollo

L'[aderenza alla procedura](#) è verificabile sia attraverso la consultazione della cartella clinica individuale di DH che il database "Camilla" in uso.

L'[efficacia della procedura](#) è valutabile con due modalità: a) verifica della effettiva continuità delle proposte di follow-up e trattamento, emerse nelle lettere di dimissione precedenti (lettere più recenti di visita, controllo generale e di ricovero), da effettuare negli audit sui singoli pazienti; b) survey con indagine ad hoc per i pazienti (chiarezza della lettera, comprensione dei messaggi della lettera, coerenza tra messaggi e successivo follow-up) e per i medici curanti, con i quali vi è una collaborazione continuativa.

6. Redazione della procedura

Responsabile della redazione della procedura: Dr. C. Braggion, CRR della Regione Toscana, Firenze (c.braggion@meyer.it)

Redazione: 04 Giugno 2016

Prossima revisione: 2019

7. Allegati

- A. Lettera di dimissione del ricovero (AOU Meyer)
- B. Lettera di dimissione del controllo generale annuale
- C. Lettera di dimissione della visita/DH

ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

Reflusso vescico-ureterale (RVU): interferisce con la fibrosi cistica?



Figura 1 – Cistourethrografia minzionale, eseguita a 4 mesi di età: precoce e rapida risalita di mdc in reflusso vescico-ureterale a destra (grado III). A sinistra reflusso vescico-ureterale di grado II. Regolare la vescica e l'uretra.

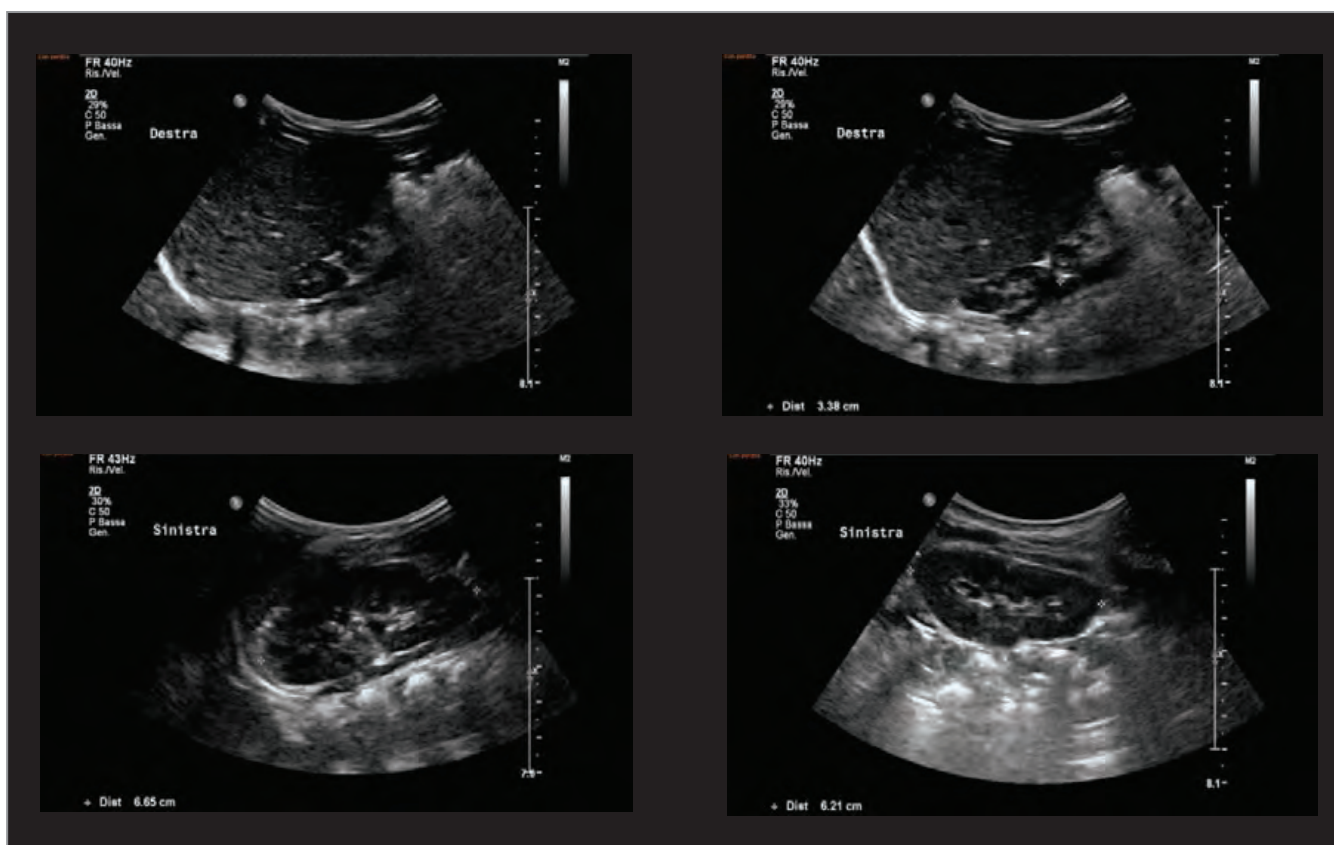


Figura 2 – Controllo ecografico a 6 mesi di età: rene dx in sede (due figure in alto), di piccole dimensioni (DI 3.38 cm) con scarsa differenziazione corticomidollare; rene sx ipertrofico (due figure in basso) (DI 6.65 cm). Vie urinarie non dilatate. Vescica a medio riempimento con pareti non ispessite senza contenuto anomalo..

Le figure si riferiscono ad un lattante, diagnosticato con FC a 2 mesi di età per screening neonatale positivo (asintomatico, sufficienza pancreatica, genotipo N1303K/T338I). Alla nascita riscontro ecografico di modesta ipoplasia del rene dx con lieve pielectasia dx, che si conferma ad 1 mese di vita (rene dx 30 mm, rene sx 45 mm), senza evidenza di pielectasia. E' segnalato che il padre ha un rene atrofico e la madre è risultata affetta da RVU. Urinocolture negative. Alla diagnosi di FC l'ecografia conclude per un "...rene destro, piccolo (2.6 cm), dismorfico, ad ecostruttura disomogenea e con ectasia pelica di media entità e pareti peliche ispessite (DAP pelvi 0.6 cm); rene sinistro (5.1 cm), in sede, regolare per morfologia e struttura, senza dilatazione delle vie escrettrici...". I nefrologi suggeriscono profilassi con amoxicillina/acido clavulanico (20 mg/kg alla sera) fino all'esecuzione della cistouretrografia minzionale, che evidenzia RVU a dx e sx (Figura 1); viene confermata la profilassi antibiotica. La scintigrafia renale documenta una funzionalità renale a dx al 9%.

A 6 mesi è organizzato il controllo ecografico (Figura 2).Viene discussa la profilassi antibiotica con i nefrologi e si opta per la nitrofurantoina (monosomministrazione serale a 2 mg/kg), in alternativa ad altri antibiotici, per non avere interferenze con la sensibilità agli antibiotici dei germi riscontrabili comunemente nelle vie aeree.Viene registrato un unico episodio di infezione urinaria (*P. mirabilis*) all'età di 1 anno e 2 mesi. La cistsonografia conferma il RVU bilaterale all'età di circa 16 mesi.Tra due mesi è previsto un trattamento endoscopico bilaterale per il RVU.

A cura di Schiavone M, Cresta F e Casciaro R, CRR di Genova

Riferimenti bibliografici

1. Maringhini S, Pavone G. Reflusso vescico-uretrale in età pediatrica. *G Ital Nefrol* 2011; 28(6):588-98
2. Rutter WC, Burgess DR, Burgess DS. Increasing incidence of multidrug resistance among cystic fibrosis respiratory bacterial isolates. *Microb Drug Resist* 2016; June, DOI: 10.1089/mdr.2016.0048



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica

Uno sguardo al passato

Nel 2009 *Orizzonti* ha aperto la sua “palestra di bioetica” e da allora, in ogni numero della rivista, abbiamo condiviso uno spazio di riflessione interdisciplinare su alcuni aspetti della cura e del prendersi cura in ambito FC; il Dr. R. R. ci ha offerto il tema su cui elaborare le nostre argomentazioni (non giudizi sull’operato dei colleghi), ci ha stimolato con casi/storie di pazienti o con tematiche di carattere più generale, interpellando professionisti, a volte anche pazienti adulti, prevalentemente estranei al caso in trattazione.

Lo scopo dichiarato era quello di suscitare una partecipazione attiva dei professionisti FC in vista di un confronto su valutazioni di tipo etico; il contributo loro richiesto non prescindeva dalle specifiche competenze professionali, ma di esse si avvaleva per ampliare lo sguardo sulla dimensione etica che, lungi dal travalicare la realtà clinica, la permea, s’incarna in essa.

La funzione dell’esperto di bioetica è stata quella di intercettare le linee di orientamento emergenti dai vari contributi, di evidenziarne contatti e divergenze, di offrire stimoli di carattere etico-deontologico, ma non di offrire soluzioni e tantomeno di indicare “La Via” giusta. Si è ritenuto prioritario ascoltare ed accogliere-raccogliere le valutazioni degli addetti ai lavori, pur consapevoli che la Bioetica richiederebbe ben altro, soprattutto sotto il punto di vista metodologico. L’obiettivo era di per sé già piuttosto elevato e sarebbe stato poco realistico richiedere a tutti l’utilizzo di una metodologia di analisi etica dei casi specifica o addirittura univoca; è stato invece richiesto ad ognuno lo sforzo di ampliare l’orizzonte argomentativo in direzione dell’etica. I risultati, tentando una sorta di bilancio di questi 7 anni, sono a mio parere positivi rispetto all’obiettivo prefissato.

Uno sguardo al futuro

Possiamo osare di più? La rivista ha contribuito ad arricchire la sensibilità etica dei professionisti FC? Questo “spazio etico” viene percepito dai lettori come un’opportunità di riflessione collettiva per accrescere il proprio *habitus* valutativo (competenza trasversale bisognosa di un’acquisizione progressiva e non certo innata)?

Alcune risposte, in modo informale, sono state raccolte. Si potrebbe in parte obiettare che la rubrica non ha svolto coerentemente la sua funzione, in quanto la Bioetica è ben altro: qui la risposta meriterebbe di essere argomentata in profondità, ma mi limito a condividere con voi la convinzione che non è da sottovalutare il valore di una sensibilizzazione alla valutazione etica nei clinici, per quanto ‘generica’ possa apparire. Non è la bioetica teorica o quella delle grandi tematiche di “frontiera” (procreazione artificiale/eutanasia) che volevamo seminare in *Orizzonti*, ma quella del “quotidiano” (scelte clinico-assistenziali/ricerca), che interPELLA a vario

CASI FC TRATTATI:

SCREENING DEL
PORTATORE

SCELTE PROCREATIVE
GRAVIDANZA A RISCHIO

TRAPIANTO

RITRAPIANTO

SCELTE DI FINE VITA
COMUNICAZIONE

NUTRIZIONE

ASSISTENZA

RICERCA

CONFLITTO DI INTERESSE

COSTO DEI FARMACI

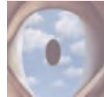
FILANTROPIA
IMPRENDITORIALE

titolo chi si rapporta alla clinica.

La bioetica teorica è la linfa che nutre la bioetica clinica, è uno spazio di riflessione teoretica per addetti ai lavori che con rigore attingono dalle proprie o altrui conoscenze filosofiche, giuridiche, delle scienze umane più in generale, costruendo un complesso dialogo con le scienze della vita. Questa dimensione non può, salvo casi particolari, appartenere ai clinici; essi intuiscono invece l’utilità di un confronto e la necessità di un salto di qualità in competenze etiche forse non ancora del tutto acquisite, percependo non di rado le proprie incertezze nella gestione della fase decisionale, laddove la relazione con il paziente e i familiari li interPELLA dal punto di vista non solo tecnico-scientifico. E’ su questo piano che la rivista *Orizzonti* può offrire ancora qualcosa, ma forse potremmo tentare una strada un po’ diversa da quella fin qui percorsa.

Una nuova proposta

Come già accennato nell’Editoriale del numero precedente,



avremmo pensato di richiedere ad un singolo Centro FC di presentare e condividere un proprio caso clinico eticamente significativo (sia per gli aspetti problematici che per quelli positivi e negativi). L'idea è che siano gli stessi professionisti che lo hanno vissuto ad esaminarlo eticamente, sforzandosi di far emergere le argomentazioni che hanno guidato o avrebbero potuto guidare i propri comportamenti. Non si tratta in alcun modo di esprimere giudizi su di sé o su altri, quanto di mettersi in gioco come Centro per "rileggere" a distanza i vissuti mediante una "griglia di analisi" comune. Questo momento potrebbe rappresentare un'opportunità di formazione, con ricadute positive, così ci auspichiamo, per il Centro stesso e per quanti condivideranno leggendo.

La palestra di bioetica inaugurata nel 2009 potrebbe così acquistare maggior concretezza e forse dare maggiori frutti, sicuramente per il Centro che di volta in volta accetterà di partecipare attivamente, ma anche per coloro che, indipendentemente dalla rivista, avessero il desiderio di allenarsi in autonomia. Se qualcuno volesse suggerire griglie di analisi etica dei casi, in quanto già in uso o comunque ritenute valide, può farlo segnalandole al mio indirizzo mail. La metodologia è un aspetto importante e, anche sulla base della mia esperienza, ritengo vada sottolineato il fatto che è già un enorme passo avanti quello di utilizzarne una, avendo compreso che non si può esaminare un caso vissuto personalmente o da altri in modo improvvisato ed eterogeneo. In ambito di bioetica clinica vengono usate varie metodologie ossia protocolli procedurali per l'istruzione e la discussione dei casi, modellati sullo schema diagnostico-clinico, con l'aggiunta di rilevazioni relative ai dati etici e valoriali: tutte presentano limiti e offrono opportunità, alcune risultano pratiche, agevoli, altre invece necessitano di un percorso analitico più complesso. Per chi fosse interessato ad una loro consultazione, segnaliamo alcuni riferimenti bibliografici/sitografici nell'Appendix I.

La Bioetica e la Bioetica clinica in Italia

In questi ultimi anni, quanti si sono interessati a più livelli di bioetica avranno potuto constatare che dopo un periodo di grande fermento, molte attività sorte negli anni '90, sia a livello spontaneo che istituzionale (v. l'esperienza dei Comitati etici per l'etica clinica ben presto assimilati e fagocitati dai Comitati etici per la sperimentazione), stanno vivendo una fase di involuzione, per cause che non stiamo qui ad esaminare. Anche regioni, come la Toscana, che avevano accolto con molto entusiasmo la "sfida" della bioetica, hanno finito per veder ridimensionata la ricchezza acquisita soprattutto in ambito di formazione e di etica clinica. In Italia ormai il panorama è molto diversificato e le realtà più vivaci rimaste o sorte in questo settore sono quelle che si sono sapute progressivamente organizzare e strutturare nel tempo, con chiarezza di obiettivi e forse anche con risorse economiche ed umane adeguate. Ciò che si può notare è che a fronte di un interesse diminuito nei confronti della bioetica teorica, si è consolidato, purtroppo in modo non omogeneo, quello per la bioetica clinica. Ad integrazione dei Comitati etici ormai "intossicati dai farmaci" e divenuti spesso inadeguati a scopi diversi da quello della Sperimentazione (sentito come prioritario dalle Aziende Sanitarie), sono sorti Servizi di etica clinica, Laboratori di consulenza etica, Comitati di etica clinica in ambiti particolari come gli Hospice e le istituzioni di cura private oppure Centri Universitari con funzioni anche di ricerca e formazione.

Negli anni si è aperto anche un dibattito sulla legittimità della figura del consulente bioetico come figura singola e non più come parte di un gruppo interdisciplinare; in alcune realtà sanitarie, come quella dell'Ospedale Molinette di Torino, è comparso anche il consulente filosofico (<http://ipasvi.torino.it/download/File/Allegati%20newsletter/2015-04-01/articolo%20gianna%20XP.pdf>), generando in alcuni stupore, in altri contrarietà o accoglienza (P. Cattorini, *Bioetica clinica* e

- "Protocollo di Bochum per l'Etica nella Pratica della Medicina" (1989), elaborato dal Kennedy Center for Bioethics della Georgetown University di Washington

<http://www.ethik-in-der-praxis.de/downloads/boarbeitsbogen-italienisch.pdf>

- P. Cattorini, *Bioetica. Metodo ed elementi di base per affrontare problemi clinici*, Elsevier, 2011;

- "Protocollo della Fondazione Lanza" di Padova (1998) proposta per i Comitati Etici:

http://www.fondazioneanza.it/em/protocollo_analisi_etica_casi_clinici.pdf

R. Pegoraro, M. Picozzi, A.G. Spagnolo, *La consulenza di etica clinica in Italia. Lineamenti e prospettive*, Ed. Piccin, Padova, 2016

- "Griglia per l'analisi dei casi clinici" in S. Spinsanti, *Bioetica e nursing. Pensare, riflettere, agire*, McGraw Hill, Milano, 2001, cit. in http://brescia.ipasvibs.it/images/Tempo_di_Nursing_/2011/60/tdn60COMPLETO.pdf (p.7)

- Metodologia in uso presso il Centro di Bioetica dell'Università Cattolica di Roma, illustrato in <http://www.maprovider.it/files/Quaderno%20WEF-E%202013.pdf>

Spagnolo A.G., Comoretto N., Sacchini D., Minacori R., *Dalla morale medica alla bioetica clinica*, Medicina e Morale 2010; 6: 891-915.

- Consiglio d'Europa, *Guida al processo decisionale nell'ambito del trattamento medico nelle situazioni di fine vita* (2014) consultabile in http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/09_End%20of%20Life/Guide/Guide%20FdV.it.pdf

Appendix I

consulenza filosofica, Apogeo, 2008).

L'etica clinica sembra essere percepita come utile e quindi degna di interesse sia pratico che speculativo, anche se non mancano diversità di vedute sul come realizzarla. A questo proposito riteniamo utile prendere visione del Documento di Trento del Gruppo Nazionale di Etica Clinica e Consulenza Etica in ambito sanitario, che nel 2013 ha fatto un po' il punto della questione (http://www.fondazioneanza.it/em/Documento_di_Trento.pdf; R. Pegoraro, M. Picozzi, A.G. Spagnolo, *La consulenza di etica clinica in Italia. Lineamenti e prospettive*, Piccin, Padova, 2016). Esso delinea l'identità dell'etica clinica, della consulenza etica, del consulente di etica clinica, del Servizio di bioetica clinica e auspica la presenza della consulenza etica nelle istituzioni sanitarie e socio-sanitarie. Non sono mancate aspre critiche al documento da parte di coloro che non ne condividono l'impostazione (<http://caratteriliberi.eu/2014/03/28/in-evidenza/httpsdevelopers-facebook-comtoolsdebug/>), soprattutto relativamente allo spazio riconosciuto al consulente come singolo professionista.

Comitati Etici, Servizi di Bioetica, Laboratori di bioetica clinica

Il Comitato Nazionale per la Bioetica e i Comitati Etici, presenti nelle singole Aziende Sanitarie o strutture di cura private, svolgono ormai da molti anni, nel rispetto della specifica normativa che li ha istituzionalizzati, alcune importanti funzioni, ma sul piano della consulenza clinica difficilmente, anche là dove tali strutture funzionano al meglio, riescono a supportare prontamente i professionisti sanitari nelle situazioni più specifiche e comunque in tempi compatibili con le necessità cliniche. Forse anche in risposta a queste esigenze, in alcune città italiane si sono diffusi i Servizi di Bioetica. Ne citiamo alcuni senza pretesa di esaustività: Servizio di Bioetica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, dell'Ospedale Fatebenefratelli di Brescia e di Roma, dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova, il Centro di bioetica clinica e *governance* della salute presso la Fondazione Scientifica dell'Ospedale Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena di Milano; alcuni Servizi di bioetica clinica sono inseriti all'interno di Unità Operative come nel caso dell'Unità di Medicina Legale dell'Ospedale di Varese. Sono ormai numerosi anche i Centri di Bioetica Universitari che si occupano in particolar modo degli aspetti della ricerca e della formazione (Master e Corsi di Perfezionamento) in Bioetica clinica e consulenza etica.

La Toscana, il Veneto e il Trentino-Alto Adige hanno conosciuto una particolare vivacità in ambito di bioetica, ma nel corso degli anni alcune di queste esperienze si sono modificate e non è facile darne un quadro perfettamente aggiornato. Ci è sembrata particolarmente interessante la realtà di Padova, città in cui oltre ai Comitati Etici (per la Sperimentazione e per la Pratica Clinica), è operante presso il Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università il Laboratorio di Bioetica Clinica (LBC) che ha acquisito la certificazione di conformità agli standard qualitativi della norma UNI EN ISO 9001, al fine di formalizzare le modalità di conduzione delle attività di consulenza e formazione, ottenere una gestione controllata di documenti, informazioni e dati, assicurare e dimostrare la qualità delle attività di tutti i membri di LBC, comunicare all'esterno le proprie scelte metodologiche ed organizzative (v. Aprile A., Marchese V., ss., "L'esperienza del Laboratorio

di bioetica clinica del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova", *Rivista Italiana di Medicina Legale e del Diritto in campo sanitario*, n.1, 2015, Giuffrè Editore Spa, pp. 70-68; "La consulenza etica in ambito sanitario in Italia", *Medicina e Morale*, 6/2015, numero monografico).

Segnaliamo inoltre l'interessante esperienza del "Comitato per l'etica di fine vita" della Fondazione Floriani di Milano, nel cui sito è possibile consultare una significativa raccolta di casi clinici esaminati (http://www.comitato-finevita.it/category/archivio_casi_clinici/) su questioni molto concrete e quotidiane (Quando un sintomo si può considerare refrattario? Quando si diventa terminali? Chi è accanto al morente può decidere per lui? Un trattamento futile è sempre ingiustificato? Quando l'emotrasfusione è eticamente giustificata? Spetta all'infermiere impedire la messa in atto di trattamenti inutili? La scelta interventista è sempre la più giustificata? Informare il paziente, anche se c'è pericolo che si suicidi? E' così difficile morire a casa propria? Ricoverare in hospice: quando? C'è ancora spazio per la volontà del malato quando è nominato un tutore? Quanto conta la volontà di chi è anziano? L'operatore che non contrasta un intervento inutile agevola l'accanimento terapeutico? Il consenso del paziente basta a giustificare l'attuazione di un trattamento? Che cosa fare se il familiare chiede la messa in atto di un finto trattamento?).

Infine, nella consapevolezza di non aver citato molte altre significative realtà, segnaliamo l'esperienza dell'Alto Adige che sul sito dell'Azienda Sanitaria (http://www.sabes.it/download/Ethikberatung_akt2013.pdf) descrive come concretamente si svolge la consulenza etica: pervenuta una richiesta giustificata di consulenza etica, due o tre componenti del gruppo di consulenza (15 membri) si recano nel reparto o nella casa di cura o di riposo da cui è pervenuta la richiesta, per discutere con l'équipe terapeutica il caso in questione dal punto di vista etico. L'esito della consulenza è redatto per iscritto, ma non è vincolante. In casi urgenti e motivati, la consulenza è garantita entro due giorni lavorativi, altrimenti nell'arco di cinque.

Questo tipo di servizio presenta alcune significative differenze rispetto al *modus operandi* di molti Comitati Etici.

Conclusione

Riteniamo, a fronte di numerose esperienze consolidate negli anni, sia in Italia che all'estero, che "narrare" e analizzare un'esperienza direttamente vissuta rappresenti una vantaggiosa opportunità: permette una riflessione che può avvalersi di importanti e significative conoscenze (dei fatti, delle persone coinvolte, del contesto); consente di ripercorrere i processi che hanno portato i protagonisti ad assumere un certo comportamento; stimola ed affina le abilità argomentative; sviluppa la competenza alla condivisione (nel nostro caso sia internamente al Centro che esternamente mediante la rivista).

I professionisti sanitari vivono (più o meno consapevolmente) l'etica clinica, dovendo sempre prendere decisioni concrete in circostanze specifiche, in cui i principi generali di riferimento, etici, giuridici e deontologici (v. *Appendix 2*) non possono essere acriticamente applicati; occorre però affinare la loro sensibilità relativamente al riconoscimento della dimensione etica della clinica. Al raggiungimento di questo obiettivo la rubrica di Bioetica di *Orizzonti* può contribuire, allenando all'individuazione, al riconoscimento del problema morale all'interno di scenari concreti in cui non solo si interfacciano



Appendix 2

Dichiarazione Universale sulla Bioetica e i diritti umani (UNESCO 2005)

PRINCIPI da rispettare nelle decisioni e nella pratica medica:

- **Dignità umana, diritti umani, libertà fondamentali**
- **Interessi e benessere dell'individuo devono prevalere sull'esclusivo interesse della scienza o della società**
- **Beneficio massimo e minimo danno**
- **Rispetto dell'Autonomia e della Responsabilità dell'individuo**
- **Consenso libero ed informato**
- **Protezione delle persone incapaci**
- **Rispetto per la vulnerabilità umana e per l'integrità della persona**
- **Riservatezza e confidenzialità**
- **Eguaglianza, giustizia e equità**
- **Non discriminazione e stigmatizzazione**
- **Rispetto per la diversità culturale e il pluralismo**
- **Solidarietà e cooperazione**
- **Responsabilità sociale e salute**
- **Condivisione dei benefici**
- **Protezione delle future generazioni**

Applicazione dei principi

Art. 18. Processo decisionale e considerazione delle questioni bioetiche

Devono essere promosse la professionalità, l'onestà, la moralità e la trasparenza nel processo decisionale (denuncia di tutti i conflitti d'interesse). Ogni sforzo deve essere fatto per utilizzare le migliori conoscenze scientifiche disponibili e le più avanzate metodologie nell'affrontare e nel sottoporre periodicamente a revisione ogni questione di carattere bioetico.

http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO= DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

valori e disvalori, ma molto spesso si configurano veri e propri conflitti valoriali che impongono interpretazione, armonizzazione e scelte dolorose.

Occorre imparare anche a gestire la sensazione che, di fronte a decisioni complesse, potevamo forse agire altrimenti. Può essere utile esercitarsi in analisi razionali e non emotive di tali possibilità, in quanto la realtà spesso ci chiede di scegliere, ma anche di progettare, inventare una via da percorrere insieme ad altri colleghi, ai malati e alle loro famiglie, non certo come viandanti solitari e improvvisati. Tutta questa fatica è una ricchezza da condividere, è un patrimonio da non disperdere.

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

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: C. Riso

“MI RACCONTI UNA STORIA?”

Le emozioni narrate dai bambini in lista di trapianto polmonare

“ Anche le storie abitano, hanno una casa. Siamo noi la loro casa. Dentro di noi nascono, nella nostra testa riposano o si agitano insonni, ai nostri occhi si affacciano e guardano, alle nostre orecchie si ascoltano, contenute nelle nostre braccia lievitano, nel nostro cuore ridono o piangono. Ma ci sono case anche di ghiaccio, con occhi che non sanno vedere, orecchie che non sanno ascoltare, braccia che non sanno abbracciare, allora le nostre storie si ammalano, cercano una nuova casa che abbia orecchie buone, e fini, molto fini, perchè le storie non ascoltate muoiono

Viavian Lamarque

La malattia cronica ad esito infausto come la fibrosi cistica rappresenta per un bambino un evento critico, evocatore di sofferenza, ansie e paure. Accanto dunque alla primaria necessità di cure fisiche, essa comporta un profondo stato di bisogno sul piano psichico.

In particolare, la necessità di trapiantare un organo può essere vissuta dal giovane paziente come evento minaccioso, come situazione di perdita rispetto alla propria identità e integrità. Disegnare, giocare, raccontare storie sono per lo più considerate attività accessorie e poco rilevanti quando ben altro è in discussione; un'attività di fantasia, un “tempo sospeso” e lontano da quella vita in cui la proposta di trapianto compare con i suoi effetti dirompenti.

L'intervento psicologico può avere come obiettivo proprio quello di costruire condizioni ambientali e relazionali, attraverso le quali il bambino possa esprimere le proprie emozioni e i propri pensieri ad un interlocutore attento. Portare l'attenzione sulla vita di fantasia del bambino significa cercare di aprire un varco, di creare uno spazio che egli senta accessibile, a portata di mano, della propria mano, per potere esprimere quel groviglio di sentimenti e di pensieri che riflettono la complessità della condizione di malattia cronica.

Il seguente lavoro presenta sei casi clinici (bambini di età compresa tra i 9 e 12 anni, 4 maschi e 2 femmine) in cui si utilizzano le storie inventate. Si chiede ai bambini se hanno voglia di scrivere un libro, di inventare una storia. Il libro prende forma e vita nel corso delle sedute e diventa un intermediario tra bambino e psicologo, permettendo di affrontare in maniera indiretta i contenuti che più fanno soffrire, che fanno paura, che non si possono dire. Il lavoro viene per lo più svolto nelle camere di degenza durante i lunghi e ripetuti ricoveri. La trama si crea seduta dopo seduta, si inventa il titolo, si disegna la copertina,

IL BOSCO INCANTATO

C'era una volta due fratelli: John, Robert che volevano avventurarsi in un bosco incantato. Questo bosco era molto pericoloso ma anche molto affascinante;



Storia di Samuele: “Il bosco incantato”

Lo gnomo anti-paura

C'era una volta una bambina che era la figlia di Paurosos Paures e anche lei aveva sempre paura. Un giorno voleva attraversare la città perché sapeva che là c'era una grotta dove c'era un nano che se le parlava faceva una magia e non lei aveva più paura di niente. Per andare in città bisognava attraversare il Vulcano Lava-Trice. Le montagne erano congelate e poi si arrivava alla città. Per andare alla grotta bisognava attraversare il territorio della strega Matupighi e si arrivava alla grotta. Per arrivare alla grotta bisognava passare dal territorio della strega che era pieno di punte perché la strega poteva rompere il tuo Amore e per attraversare le punte servivano le scarpe Sleccapopa. Allora andò a prendere le scarpe, poi andò... e sul vulcano trovò una rana e diventò subito sua amica, la rana si chiamava Clop. Scesero il vulcano, attraversarono le montagne, il territorio della strega e si ritrovarono alla grotta. Andarono andarono... e trovarono il Nano che fece la magia e la bambina non aveva più paura. Poi tornarono a casa e quando fu grande la ragazza sposò un ragazzo che si chiamava La Pauros Che Cos'è? e vissero felici e contenti tranne la strega che era infuriata ed esplose.

Il ketchup è una bontà assoluta e il pirata cadde da molti ospedali.

C'era una volta un mago che aveva una barba lunga tre chilometri. Il mago aveva un serpente e un Bulbasaur che gli piaceva molto il ketchup. Però un giorno il ketchup Valle Velenosa. Però per andare alla Valle Velenosa bisognava attraversare il mare, andaron... e infine giunsero all'Isola di Sabasciaiba. Sull'isola viveva la Palma una noce di cocco e la bevvero. Poi sentirono l'esplosione, il pirata doveva stare all'ospedale 359.000 mesi per essere caduto dal piano numero 1820. Aveva già cambiato cinque volte ospedale e ogni volta era caduto da un piano. Andarono avanti avanti avanti... e incontrarono il Portale delle valli, lo attraversarono e si incontrarono nella Valle Infuocata. Poi dal cielo videro qualcosa che stava andando verso di loro. Allora si guardarono intorno... Moltres era nel suo nido che dormiva... Allora che cos'era quella cosa? Davanti a loro si schiantò il pirata a cui avevano dato la medicina Guarisci Subito e numero 3800. Poi andarono e per andare dal Libro bisognava combattere Solorock. Allora il mago aveva scoperto che è di tipo roccia-pisco. Allora Bulbasaur iniziò a caricare il solaraggio. Solorock invece lo colpì con l'attacco psichico. Allora Solorock usò giorno di sole e sparò solaraggio contro Bulbasaur. Poi Bulbasaur sparò Andarono e si ritrovarono alla Valle del veleno, presero il Libro, andarono a casa e fecero tantissimissimissimissima strada. Fecero del nuovo ketchup, lo chiamarono ketchup Spalapou, vissero tutti felici e contenti e si sporcirono tutti i vestiti di ketchup!

si rilegano le pagine, i personaggi prendono forma e voce nel tempo e donano al lavoro terapeutico un senso di profonda continuità ed un legame stretto ed intimo.

Nonostante i bambini non si conoscano fra di loro e non siano mai entrati in relazione circa questo lavoro, i contenuti delle storie presentano molte e interessanti similitudini:

1) per tutti si tratta di dover affrontare un viaggio o un'avventura. Per esempio Sara racconta: *"Il contadino Mario (nome di un nostro medico!) mi invitò a fare un giro in mongolfiera, lo aspettavo da tanto. Quel giorno ero emozionatissima, ma intenzionata a partire ad ogni costo... non potevo perdermi quell'occasione così unica!"*

2) emergono emozioni ambivalenti rispetto a ciò che si sta per affrontare (paura, ma voglia di avventurarsi, smarrimento e solitudine, ma tenacia nel voler

proseguire);

3) incontri con paesaggi e personaggi strani, bizzarri, a tratti paurosi, da combattere e sconfiggere: *"Allora i due bambini si incamminarono verso l'oceano, attraversarono un bosco molto fitto e pieno di ragnatele e per uscire da quel bosco bisognava sconfiggere un Ariados... e alla fine per andare in mare bisognava sconfiggere un Cloister".*

4) il "lieto fine" è presente nella conclusione di tutte le storie.

L'obiettivo del nostro lavoro è procedere con questa raccolta di storie, ampliando la proposta a tutti i Centri d'Italia interessati, affinché il campione possa diventare significativo.

Conclusioni

Narrare è un modo fondamentale per conferire senso all'esperienza umana, per poterla pensare ed interpretare (Garro e Mattingly, 2000).

La narrazione è un modo per comprendere gli eventi collocandoli nel tempo. Non il tempo astratto dell'orologio, ma quello concreto dell'esperienza: *"L'attività del narrare non consiste semplicemente nel sommare gli episodi l'uno con l'altro; essa costruisce anche delle totalità significative a partire da eventi separati (...) la narrazione più modesta è sempre più che una serie cronologica di eventi"*(Ricoeur, 1987). Mai come in questa esperienza è emerso che l'espressione verbale di sentimenti e pensieri è strumento e stimolo del processo di adattamento psicologico ed è pertanto funzionale allo sviluppo individuale. Ciò è particolarmente significativo nel contesto della malattia cronica in quanto la dimensione temporale della patologia e le implicazioni della cura sono elementi che condizionano sia la quotidianità che la possibilità di progettare il futuro.

Ogni atto è relazionale e si rivolge ad un interlocutore psichico, reale o vivo nel mondo interno di ciascuno; ogni disegno ed ogni storia inventata è destinata a qualcuno che possa prenderla in considerazione. I disegni ed i racconti non sono un "pensare ad altro" dei bambini, spesso per il mondo adulto diventano una "terra di nessuno" in cui collocare i bambini malati, per togliere loro il peso della consapevolezza della malattia. Si può invece affermare che qualsiasi espressione di creatività del bambino ha senso nella





misura in cui non solo chi la realizza ma anche chi la riceve è disposto a riconoscere che, dietro alla concretezza di un foglio da disegno, vi è un intero mondo psichico, con tutta la sua complessità e consistenza.

I disegni ed i racconti sono il canale espressivo e lo spazio prezioso nel quale i vissuti personali possono uscire; non sono dunque una “cosa per bambini”, ma piuttosto una “cosa dei bambini”, un’esperienza con cui il bambino cresce, con la capacità di contenere sia le esperienze liete che quelle dolorose, e la possibilità di prendersene cura. La narrazione consente infatti al soggetto di mediare tra mondo interiore della mente, fatto di pensieri e sentimenti, e il mondo esteriore delle azioni e dello stato di cose osservabili. Una storia, come afferma Bruner, si costruisce così tra due paesaggi: quello della mente e quello dell’azione (Bruner, 1986). Raccontare una storia, così come ascoltarla, è un processo attivo di costruzione dell’esperienza. La narrazione mette in moto la ricerca di possibili significati alternativi da attribuire alla trama degli eventi, la cui selezione riflette le aspettative, le credenze, le norme e i valori propri dello specifico mondo culturale e sociale del soggetto.

Cristiana Risso

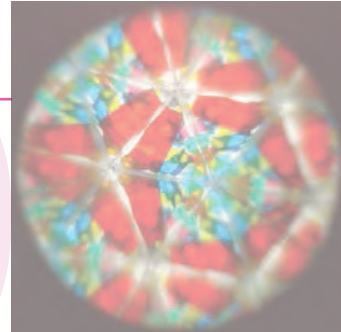
Psicologa-Psicoterapeuta, Centro Fibrosi Cistica Pediatrico, Città della Salute e della Scienza di Torino
(rissocristiana@yahoo.it)

Eugenia Iacinti

Psicologa-Psicoterapeuta, Struttura Semplice per la cura della Fibrosi Cistica, Az. Ospedaliero- Universitaria di Parma
(eiacinti@ao.pr.it)

Riferimenti bibliografici:

- Garro L.C. e Mattingly C. (a cura di)(2000), “Narrative and the cultural construction of illness and healing”, University of California Press, Berkeley
- Giarelli G. e Good B. J. (a cura di)(2005), “Storie di cura. Medicina narrativa e medicina delle evidenze: l’integrazione possibile”, Franco Angeli, Milano
- Ricoeur P. (1987), “Time and narrative”, vol. 3, University of Chicago Press, Chicago
- Saccomani R. (a cura di)(1998), *Tutti bravi. Psicologia e clinica del bambino portatore di tumore*. Raffaello Cortina, Milano
- Scarponi D., Trombini E. (2003), *La sofferenza del bambino oncologico attraverso la tecnica delle Storie disegnate*. In D. Scarponi, *Tutto il tempo che conta. Riflessioni di psicooncologia pediatrica*. Cueb, Bologna
- Vallino D. (1998), *Raccontami una storia, Dalla consultazione all’analisi dei bambini*, Borla, Roma



RISK FACTORS FOR THE PROGRESSION OF CYSTIC FIBROSIS LUNG DISEASE THROUGHOUT CHILDHOOD

Sanders DB, Li Z, Laxova A, Rock MJ, Levy H, Collins J, Ferec C, Farrell PM.

Ann Am Thorac Soc 2014; 11(1):63-72

RIASSUNTO

Lo studio pubblicato sulla rivista American Thoracic Society da Sanders si pone l'obiettivo di valutare quali siano i fattori di rischio intrinseci ed estrinseci determinanti per l'evoluzione della patologia polmonare in bambini affetti da fibrosi cistica.

Si tratta di uno studio randomizzato prospettico: 132 pazienti affetti da fibrosi cistica e nati nel Wisconsin tra il 1985 e il 1994 sono stati arruolati nello studio e seguiti mediamente per 16 anni di follow up. Si tratta dello studio randomizzato del Wisconsin, che ha seguito i neonati diagnosticati per screening neonatale o sintomi (ciascun neonato è stato randomizzato ad avere la diagnosi per screening neonatale o, se affetto, ad essere diagnosticato successivamente per sintomi). Ciascun paziente è stato visitato ogni 6 settimane nel primo anno di vita, poi ogni 3 mesi. Gli esami colturali sono stati eseguiti ogni 6 mesi; la spirometria al raggiungimento dei 4 anni di età e registrata ogni 6 mesi. La radiografia del torace è stata effettuata al momento della diagnosi, all'età di 2 e 4 anni e poi annualmente usando lo Wisconsin score.

Lo studio è stato condotto per 27 anni con una osservazione media di 16 anni. Per definire le possibili variabili determinanti l'evoluzione della patologia è stata condotta un'analisi multivariata: inizialmente sono stata analizzate 18 possibili variabili, poi ne sono state aggiunte ulteriori. Alla fine, solo le variabili statisticamente significative sono state considerate nel modello di analisi finale (Tabella 2), come associate ad un declino del FEV1 o ad un peggioramento dello score radiologico.

Dalla rielaborazione dei dati è emerso che i principali fattori di rischio di progressione della patologia polmonare (declino di FEV1 e peggioramento dello score radiologico) in fibrosi cistica sono: la scarsa crescita, le ospedalizzazioni, l'ileo da meconio e l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* mucoide.

IL COMMENTO DEL CLINICO

Dallo studio effettuato su ampia casistica e con un lungo periodo di follow up è emerso che i fattori di rischio per la progressione della patologia polmonare in fibrosi cistica sono fattori di rischio estrinseci e, in quanto tali, modificabili. Ad una tale considerazione segue il suggerimento degli stessi autori che interventi migliori di prevenzione o di trattamento di questi fattori di rischio possono portare ad un miglioramento della funzione polmonare.

Lo studio inoltre sottolinea un dato in controtendenza con alcuni precedenti studi, ossia quello secondo cui il sesso femminile non è da considerarsi un fattore di rischio per il peggioramento della funzione polmonare dei pazienti FC. Gli autori sottolineano che non c'è variabilità di funzionalità respiratoria o di punteggio radiografico tra sesso maschile e femminile e che la differenza di genere si annulla nel momento in cui si garantisce con lo screening neonatale la possibilità di accesso alle migliori cure fin dall'età precoce.

In un momento in cui la ricerca si sta concentrando su tematiche più calde, quali l'identificazione di nuovi farmaci attivi nei confronti del difetto di base, il messaggio per il clinico continua ad essere quello di porre un'attenzione quotidiana alle cure "tradizionali"; in particolare il miglioramento della prognosi dei nostri pazienti, in attesa di terapie maggiormente risolutive, dipende ancora una volta da:

- diagnosi precoce con lo screening neonatale;
- gestione accurata del supporto nutrizionale dopo la diagnosi per screening;
- attenzione all'aderenza del paziente alla terapia di mantenimento per limitare il più possibile il tasso di ospedalizzazione;
- sorveglianza microbiologica con isolamento precoce ed eradicazione dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.

E' importante che la ricerca in fibrosi cistica si avvalga ancora di studi clinici rivolti alle terapie "sintomatiche"; la scoperta di nuovi antibiotici o di antinfiammatori, la migliore gestione della terapia aerosolica ci consentiranno di condurre i pazienti ad usufruire delle nuove terapie correttive del difetto di base nella migliore condizione possibile.

Table 2. Estimates of the differences in FEV₁ % predicted and Wisconsin chest X-ray score, using generalized estimating equation models with independent working correlation structures for prespecified risk factors for progression of lung disease, in models adjusted only for age and age at the time of diagnosis

Risk Factor	FEV ₁ % Predicted		WCXR Score	
	Difference (SE)	P Value	Difference (SE)	P Value
Age, yr	-1.23 (0.19)	<0.001	1.62 (0.11)	<0.001
Sex (Ref: Male)	-3.55 (2.81)	0.2	-0.62 (1.65)	0.7
Genotype (Ref: Any CFTR class IV or V mutation)				
F508del/F508del	-6.80 (4.07)	0.09	5.05 (1.46)	<0.001
F508del/any CFTR class I-III mutation	-13.52 (4.70)	0.004	6.35 (2.06)	0.002
Maternal education level (Ref: Did not graduate from high school)	-1.23 (4.20)	0.8	-3.96 (2.71)	0.1
Milwaukee CF center (Ref: Madison)	1.79 (2.84)	0.5	0.81 (1.58)	0.6
Old hospital	-5.29 (3.68)	0.2	2.29 (1.85)	0.2
Pancreatic insufficiency	-4.88 (4.95)	0.3	1.91 (2.96)	0.5
Height for age < 10th percentile	-12.37 (3.56)	<0.001	5.49 (1.78)	0.002
Age (wk) at diagnosis	0.04 (0.01)	<0.001	-0.03 (0.01)	<0.001
Recent hospitalization*	-11.48 (2.70)	<0.001	7.98 (1.17)	<0.001
Meconium ileus	-8.33 (3.34)	0.01	0.41 (2.04)	0.8
<i>Staphylococcus aureus</i> , >1 positive respiratory culture	0.99 (4.75)	0.8	-1.29 (0.81)	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ever-positive respiratory culture	3.07 (3.26)	0.4	-1.15 (1.35)	0.4
<i>P. aeruginosa</i> , yr since initial positive culture	-0.16 (0.38)	0.7	0.45 (0.29)	0.1
<i>P. aeruginosa</i> , age at initial positive culture	0.05 (0.34)	0.9	-0.24 (0.23)	0.3
Mucoid <i>P. aeruginosa</i> , ever-positive respiratory culture	-5.13 (2.86)	0.07	5.86 (2.00)	0.004
Mucoid <i>P. aeruginosa</i> , years since initial positive culture	-1.33 (0.55)	0.02	1.35 (0.36)	<0.001
Mucoid <i>P. aeruginosa</i> , age at initial positive culture	0.52 (0.49)	0.3	-0.80 (0.24)	<0.001

Definition of abbreviations: CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; WCXR = Wisconsin chest X-ray.
 *Any hospitalizations within the 6 months before a measurement of FEV₁ or the same age as WCXR.

Valeria Galici, CRR di Firenze
 (v.galici@meyer.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Questo studio non suggerisce particolari commenti di natura metodologica. Si tratta di una valutazione longitudinale sui pazienti (ormai quasi trentenni) del famoso RCT del Wisconsin. Questi vengono messi tutti insieme (“we combined the subjects of the screened and control cohorts because group comparisons revealed no clinically meaningful differences in pulmonary outcomes after adjustment for confounders” – ma tutto il vantaggio della diagnosi precoce?...)

I metodi sono molto poveri, in pratica ripetono quanto eseguito nel Wisconsin trial; l’unico cenno all’attuale studio è nel paragrafo dedicato all’analisi statistica.

Sono state analizzate le associazioni di un set di variabili sull’esito, valutato con due diverse misure, il FEV1 e lo Score Radiologico del Wisconsin (WCXR); questa analisi è stata effettuata dapprima con una serie di analisi univariate, dopodiché le variabili risultate associate significativamente con l’esito sono entrate in un modello multivariato, che mette in evidenza l’influenza di alcune di esse: il genotipo, la scarsa crescita, le ripetute ospedalizzazioni, l’ileo da meconio e la presenza di colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* in forma mucoid.

Roberto Buzzetti, Bergamo
 (robuzze@gmail.com)



EVOLUTION OF LUNG FUNCTION DURING THE FIRST YEAR OF LIFE IN NEWBORN SCREENED CYSTIC FIBROSIS INFANTS

Nguyen TT-D, Thia LP, Hoo S-F, Bush A, Aurora P, Wade A, Chudleigh J, Lum S, Stocks J, on the behalf of the London Cystic Fibrosis Collaboration (LCFC)

Thorax 2014; 69:910-917

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'articolo di Nguyen descrive lo studio condotto da un gruppo di fisiologi respiratori londinesi; tale studio si poneva come obiettivo quello di valutare i cambiamenti della funzione polmonare nel corso del primo anno di vita in bambini affetti da fibrosi cistica (FC) diagnosticati per screening neonatale.

Si tratta di uno studio osservazionale longitudinale che mette a confronto 72 lattanti affetti da fibrosi cistica diagnosticati per screening neonatale con 44 lattanti sani arruolati tra il 2009 e il 2011. Le tecniche utilizzate per misurare la funzione polmonare per entrambi i gruppi sono state: il lung clearance index è stato misurato utilizzando il washout dell'esafluoruro di zolfo (SF6), la cui concentrazione nell'esalato è stata misurata con la spettrometria di massa (prototipo di strumento); la misura del volume polmonare è stata effettuata con la pletismografia corporea e il volume espiratorio forzato nell'intervallo di 0.5 secondi (FEV0,5) con la tecnica della compressione toraco-addominale. Le misure sono state effettuate ai 3 mesi e all'anno di vita in entrambi i gruppi.

A 3 mesi di vita i test di funzione polmonare sono tutti alterati rispetto ai controlli. Il FEV0,5 migliora progressivamente tra i 3 mesi e l'anno di vita avvicinandosi al valore dei controlli. I risultati ottenuti con tutti i test mostrano che 17/52 (33%) lattanti con fibrosi cistica hanno una funzione polmonare a 3 mesi di vita significativamente peggiore rispetto ai bambini sani; il lung clearance index e la misura del volume polmonare con pletismografia, che erano elevati rispetto ai controlli sani a 3 mesi, rimangono elevati rispetto ai controlli durante tutto il primo anno di vita.

Nel restante 67% dei lattanti FC che avevano ai 3 mesi tutte le prove di funzione polmonare normali, non si sono osservate variazioni al controllo effettuato al primo anno di età.

IL COMMENTO DEL CLINICO

Il dato sottolineato nelle conclusioni degli autori è quello secondo cui la funzione polmonare dei primi tre mesi di vita predice quale sarà l'andamento successivo, consentendo di identificare una categoria di bambini FC a più alto rischio. Ancora una volta si sottolinea come la variabilità fenotipica sia presente già al momento della diagnosi potendosi ripercuotere sulla prognosi di questi pazienti. Ma quali sono le possibili considerazioni che potremmo trarre da un punto di vista pratico e di ricerca?

Una prima importante considerazione è che questi dati avvalorano l'importanza dello screening neonatale, poiché permettono di individuare precocemente categorie di bambini a rischio non solo per quel che riguarda l'aspetto nutrizionale, ma anche per quel che riguarda la malattia polmonare. Ciò potrebbe ulteriormente stimolare i pediatri a diversificare la gestione di questi lattanti in ambito clinico.

Un'altra considerazione riguarda la possibilità offerta da questi dati di identificare precocemente gruppi di pazienti a più alto rischio evolutivo ai quali poter prescrivere le nuove terapie correttive il difetto di base con sostanziale beneficio; infatti il costo elevato di tali cure impone al clinico l'appropriatezza prescrittiva, in attesa che tale categoria di farmaci possa essere estesa a tutti i pazienti.

Table 2 Comparison of anthropometry and pulmonary function at ~3 months and 1 year in CF NBS infants and healthy controls (HC)

	3 months			1 year			Change over time (1 year-3 months)		
	CF (n=72)	HC (n=44)	CF-HC*	CF (n=72)	HC (n=44)	CF-HC*	CF: Change 1 year -3 monthst	HC: Change 1 year -3 monthst	Difference in change‡ CF-HC
Age at test, weeks§	11.2 (2.3)	12.1 (2.1)	-1.0 (-1.8 to -0.1)	52.4 (5.3)	53.7 (4.4)	-1.3 (-3.1 to 0.5)	41.2 (37.3 to 43.1)	41.6 (38.6 to 43.6)	-0.36 (-2.30 to 1.58)
Weight z-score¶	-0.89 (1.03)	0.01 (0.97)	-0.90 (-1.27 to -0.52)	0.32 (0.90)	0.55 (1.21)	-0.23 (-0.64 to 0.19)	1.21 (1.02 to 1.40)	0.54 (0.28 to 0.80)	0.67 (0.35 to 0.99)
Length z-score¶	-0.21 (1.01)	0.73 (0.92)	-0.94 (-1.30 to -0.58)	0.47 (1.01)	0.76 (1.20)	-0.28 (-0.71 to 0.15)	0.68 (0.52 to 0.85)	0.03 (-0.19 to 0.25)	0.66 (0.38 to 0.93)
BMI z-score¶	-1.08 (0.99)	-0.55 (0.96)	-0.53 (-0.90 to -0.16)	0.08 (0.83)	0.18 (1.12)	-0.10 (-0.49 to 0.29)	1.15 (0.95 to 1.37)	0.72 (0.43 to 1.01)	0.44 (0.07 to 0.80)
LCI z-score	0.83 (1.32)	0.36 (0.85)	0.47 (0.06 to 0.87)	1.05 (1.23)	0.25 (0.95)	0.80 (0.40 to 1.21)	0.24 (-0.12 to 0.59)	-0.09 (-0.46 to 0.28)	0.33 (-0.18 to 0.84)
FRCpleth z-score	0.75 (1.07)	-0.01 (1.08)	0.77 (0.32 to 1.22)	0.75 (1.14)	-0.05 (0.96)	0.80 (0.40 to 1.20)	-0.04 (-0.32 to 0.23)	-0.04 (-0.45 to 0.36)	0.00 (-0.48 to 0.49)
ΔFRC z-scores (pleth - MBW)	0.59 (0.96)	0.22 (0.94)	0.37 (-0.32 to 0.77)	1.21 (0.86)	0.46 (0.69)	0.75 (0.44 to 1.06)	0.58 (0.26 to 0.89)	0.30 (-0.09 to 0.68)	0.28 (-0.21 to 0.77)
FVC z-score	-0.50 (1.03)	0.23 (0.67)	-0.74 (-1.06 to -0.41)	-0.43 (1.16)	0.23 (0.94)	-0.66 (-1.05 to -0.26)	0.06 (-0.18 to 0.29)	-0.02 (-0.31 to 0.28)	0.08 (-0.29 to 0.45)
FEV0.5 z-score	-1.23 (1.07)	-0.16 (0.76)	-1.07 (-1.42 to -0.73)	-0.41 (1.03)	0.12 (0.92)	-0.52 (-0.89 to -0.15)	0.83 (0.56 to 1.09)	0.24 (-0.07 to 0.56)	0.59 (0.18 to 0.99)
FEF75 z-score	-0.76 (1.25)	-0.07 (0.96)	-0.69 (-1.11 to -0.27)	-0.09 (0.93)	0.09 (0.91)	-0.18 (-0.54 to 0.18)	0.84 (0.48 to 1.19)	0.20 (-0.17 to 0.58)	0.63 (0.12 to 1.14)

Data shown as mean (SD) or mean difference (95% CI) between: *Groups, †Test occasions.

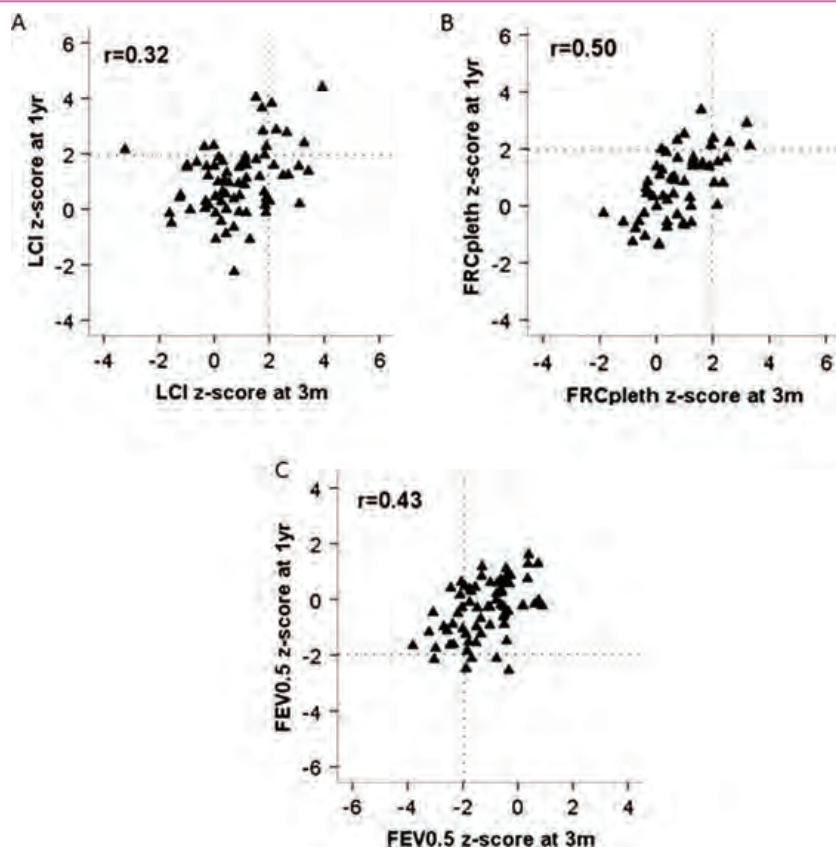
‡Change over time between groups (CF-HC); significant differences (p < at least 0.05) are shown in bold.

§Corrected for gestational age.

¶Calculated according to Cole et al.¹³

BMI, Body Mass Index; CF, cystic fibrosis; FRCpleth, pletismographic functional residual capacity; ΔFRC z-scores (pleth - MBW), difference between FRCpleth and FRCMBW z-scores as a measure of gas trapping; FVC, forced vital capacity; FEV0.5, forced expired volume in 0.5 s; FEF75, forced expired flow when 75% of FVC has been expired; LCI, Lung Clearance Index; MBW, multiple breath inert gas washout; NBS, newborn screened.

Figure 2 Relationship between pulmonary function at 3 months and 1 year in newborn screened CF infants. The 95% limits of 'normal range' (97.5th centile for Lung Clearance Index (LCI) and functional residual capacity (FRC) and 2.5th centile for FEV_{0.5}) are represented by vertical dashed lines at 3 months (3m) and horizontal lines at 1 year (1yr). Those with normal pulmonary function tests on both occasions fall within the lower left quadrant for LCI and FRC, and upper right quadrant for FEV_{0.5}. Infants with abnormal LCI at 3 months but normal LCI at a year, lie within the lower right quadrant (A), while those with abnormal FEV_{0.5} at 3 months which has normalised by 1 year are within the left upper quadrant of (C).



Resta da sottolineare però che, dal punto di vista pratico, questo tipo di intervento diagnostico potrebbe nei primi mesi di vita non essere di facile applicabilità e riproducibilità in tutte le realtà sanitarie.

Da un punto di vista scientifico sarebbe importante capire con follow-up più lungo se questo gap iniziale si mantiene e/o peggiora nel tempo e come è possibile arrestare tale tendenza. Sarebbe utile altresì conoscere una eventuale correlazione di questi dati funzionali con dati anatomici e markers di infiammazione e comprendere le ragioni di questa importante variabilità fenotipica.

Valeria Galici, CRR di Firenze
(v.galici@meyer.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Questo studio osservazionale, dai risultati abbastanza originali, ha messo a confronto tre test diagnostici come il Lung Clearance Index (LCI), la capacità funzionale residua con esame pletismografico (FRCpleth) e il FEV_{0.5} eseguiti all'età di tre mesi e di un anno.

La mia analisi si è concentrata, nei soli soggetti con FC, sullo studio della validità diagnostica dei tre test eseguiti a tre mesi per la predittività degli stessi ripetuti a un anno. A questo proposito, sono stati attentamente ricostruiti i risultati, qui presentati nelle figure, a partire da quanto gli autori mettono a disposizione sia nell'appendice supplementare che nella loro Figura 2, opportunamente qui riproposta dopo alcune manipolazioni, in modo da riportare, come classicamente si usa nei test diagnostici, la "condizione patologica" (riscontri all'età di un anno) sulle colonne e il "test diagnostico" (riscontri a tre mesi) sulle righe.

In questo modo è stato possibile calcolare sensibilità, specificità e valore predittivo positivo e negativo dei test a tre mesi. È stata considerata, oltre alla soglia di z-score pari a 2, presentata nel lavoro, anche una nuova soglia (z-score pari a 1) in modo da costruire anche le spezzate ROC per i tre test. (Si vedano tutte queste definizioni in un recente numero di Orizzonti).

Naturalmente questa lettura dei dati non proviene dal database originale, ma da una ricostruzione il più fedele possibile dei dati a disposizione.

Di seguito le seguenti figure e tabelle:

[Figura 1a](#): validità del test LCI a tre mesi (soglia del test a tre mesi: 2 e 1 z-score) nel predire la situazione (LCI >= 2 z-score) a 1 anno

[Figura 1b](#): validità del test FRCpleth a tre mesi (soglia del test a tre mesi: 2 e 1 z-score) nel predire la situazione (FRC pleth >= 2 z-score) a 1 anno

[Figura 1c](#): validità del test FEV_{0.5} a tre mesi (soglia del test a tre mesi: 2 e 1 z-score) nel predire la situazione (FEV_{0.5} <= 2 z-score) a 1 anno

[Figura 2](#): Analisi ROC per i tre test e relativi valori di AUC (area sotto la curva).

[Figura 5](#) – Valore del test combinato (almeno uno alterato tra LCI e FEV_{0.5})



Figura 1a: validità del test LCI a tre mesi (soglia del test a tre mesi: 2 e 1 z-score) nel predire la situazione (LCI) a 1 anno

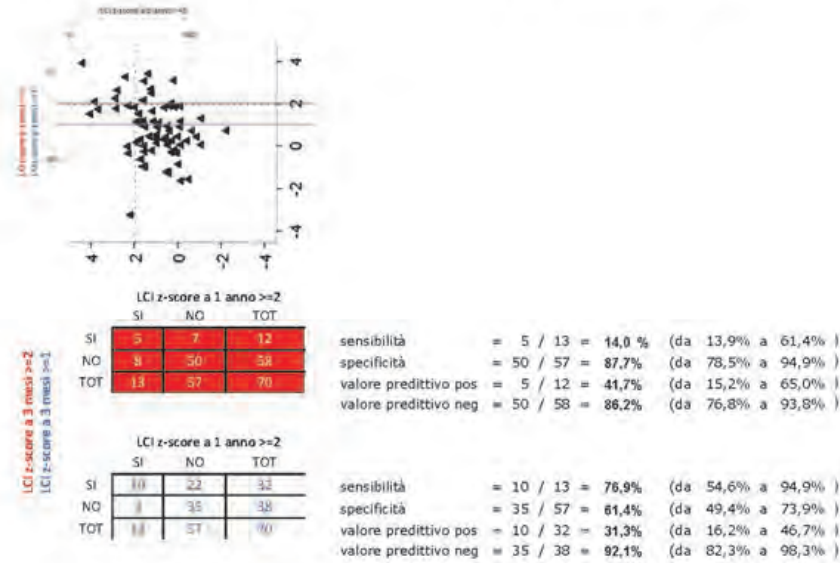


Figura 1b: validità del test FRCpleth a tre mesi (soglia del test a tre mesi: 2 e 1 z-score) nel predire la situazione (FRC pleth) a 1 anno

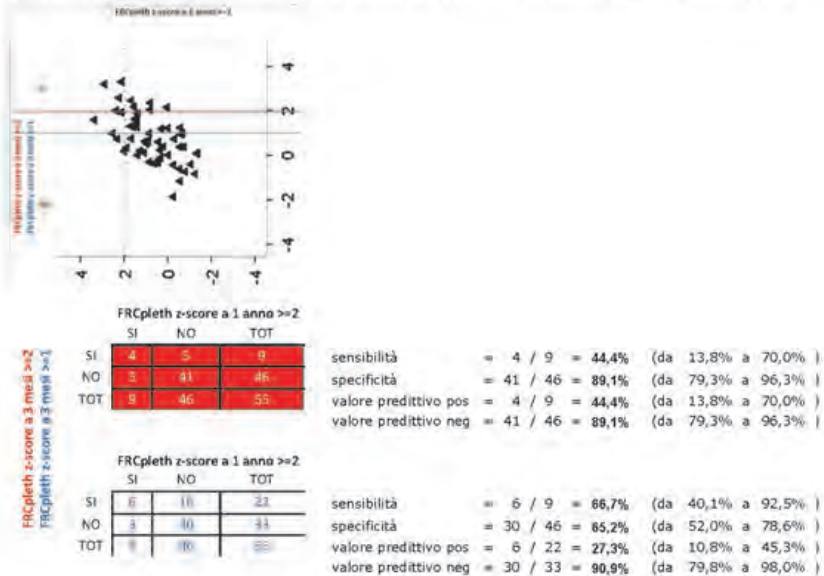


Figura 1c: validità del test FEV0.5 a tre mesi (soglia del test a tre mesi: 2 e 1 z-score) nel predire la situazione (FEV0.5) a 1 anno

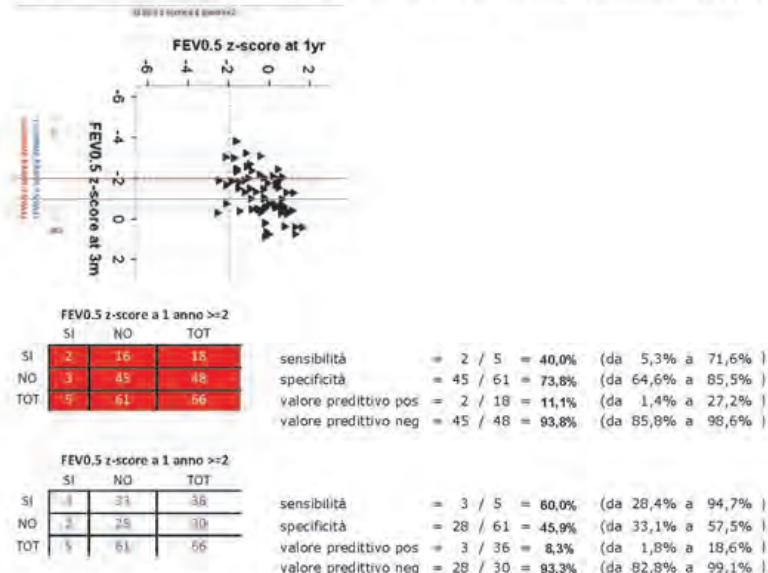


Figura 2: Analisi ROC per i tre test e relativi valori di AUC (area sotto la curva).

Per ogni punto, in ascissa 1-specificità (tasso di falsi positivi), in ordinata sensibilità (tasso di veri positivi)

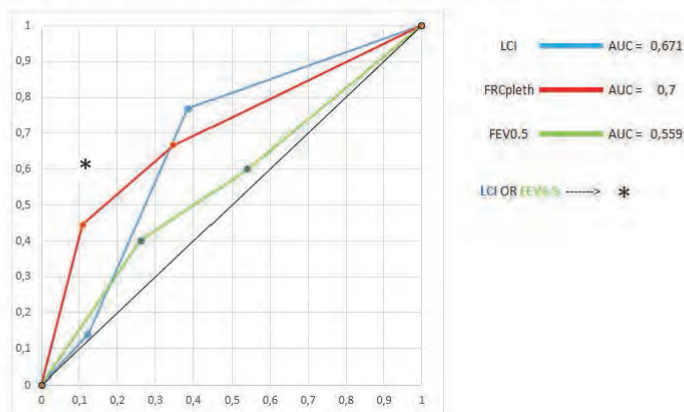


Figura 5 – Valore del test combinato (almeno uno alterato tra LCI e FEV0.5)

		LCI OR FEV0.5 anomalo a 1 anno (z-score 2)				
		SI	NO	TOT		
LCI OR FEV0.5 anomalo a 1 anno (z-score 2)	SI	14	5	19	sensibilità	= 14 / 23 = 60,9% (da 42,8% a 80,2%)
	NO	9	36	45	specificità	= 36 / 41 = 87,8% (da 76,9% a 95,9%)
	TOT	23	41	64	valore predittivo pos	= 14 / 19 = 73,7% (da 54,5% a 90,8%)
					valore predittivo neg	= 36 / 45 = 80,0% (da 68,0% a 90,4%)

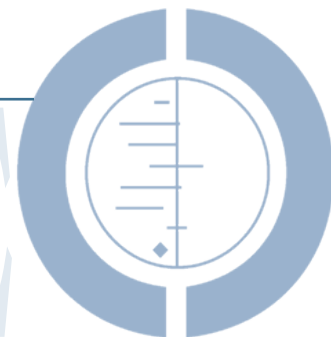
Commenti. Dall'analisi ROC, LCI e FRC pleth sembrano di valore diagnostico simile (AUC), entrambi superiori al FEV0.5. Tuttavia il numero maggiore di soggetti che eseguono il test LCI (soprattutto a tre mesi) sembra suggerire una sua maggiore fattibilità.

La soglia migliore a tre mesi appare quella del LCI oltre 1 z-score che, nei confronti dalla stessa situazione all'età di 1 anno, ha una sensibilità del 76.9% e una specificità del 61.4% (valori predittivi: pos 31.3%, neg 92.1%). Il test combinato (LCI+FEV0.5, positivo se almeno uno dei due ha valori anormali, oltre 2 o -2) aggiunge abbastanza poco, se si considera che ha una sensibilità del 60.9% e una specificità del 87.8% (valori predittivi: pos 73.7%, neg 80.0%), anche se la sua migliore specificità evita un certo numero di falsi positivi.

Notare come la estrema scarsità di alcuni numeri porti a degli intervalli di confidenza delle stime esageratamente ampi e dunque poco affidabili. Tali intervalli sono stati calcolati con metodo esatto (distribuzione binomiale).

Sarebbe auspicabile in questi casi disporre dell'intero database originale per poter valutare in maniera completa il valore di ognuno dei tre test, non solo presi singolarmente, ma anche nelle loro possibili combinazioni, in modo da suggerire la strategia diagnostica migliore nel rapporto tra efficacia diagnostica e numero di test eseguiti, anche per minimizzare il disturbo arrecato ai piccoli pazienti. Forse uno studio multicentrico con un numero di soggetti superiore potrebbe chiarire parecchi degli aspetti discussi dagli autori.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



STUDI DI “EFFECTIVENESS” IN FIBROSI CISTICA: SI PUO’ FARE DI PIU’!

Più volte abbiamo detto negli articoli precedenti della rivista che è molto importante, dopo l'immissione in commercio e l'uso dei farmaci, realizzare degli studi di *effectiveness*, cioè studi che vadano a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di un farmaco nella “real life”, quando usato su larga scala nella popolazione generale e non più in un setting limitato come quello di un trial, che può non rappresentare in maniera ottimale la “real life”. Oltre a dare più “reali” informazioni su efficacia, sicurezza e tollerabilità del farmaco, gli studi di *effectiveness* offrono allo stesso tempo la possibilità di compararlo ad altri farmaci utilizzati per lo stesso scopo.

Gli studi di *effectiveness* realizzati finora su pazienti FC non sono stati tanti. Uno è quello pubblicato nel 2014 su *Journal of Cystic Fibrosis* (1). Esso mette in comparazione, nel “mondo reale”, la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità della tobramicina inalatoria nella nuova formulazione in polvere secca (TIP) con la classica tobramicina in soluzione inalatoria (TIS). Lo studio è stato condotto in un unico centro irlandese, in maniera prospettica per un periodo di 12 mesi. Sono stati arruolati 78 pazienti FC di età > 16 anni (età media 26 anni), con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, a ognuno dei quali è stata prescritta terapia con TIP come parte della “best practice” clinica basata sui risultati dei precedenti trial che avevano mostrato analogia sicurezza ed efficacia di questa rispetto alla TIS, con riduzione dei tempi di somministrazione e maggiore soddisfazione dei pazienti. Alla visita basale gli autori hanno eseguito una revisione dei 12 mesi precedenti, valutando l'uso della tobramicina inalatoria (TIS) (che era stata utilizzata nel 65% dei pazienti), l'incidenza delle riacutizzazioni infettive, considerando genere, età e genotipo. Ogni paziente è stato visitato a 3-6-9-12 mesi, con visite aggiuntive negli intervalli in coloro che avevano avuto sintomi di riacutizzazione. Ognuno di loro ha compilato in occasione di ogni visita un questionario con domande relative a sicurezza, tollerabilità, efficacia clinica della TIP, grado di soddisfazione, grado di aderenza alla terapia (eccellente se >80%, moderata se tra 50 e 80%, scarsa se < 50%), score relativo alla tosse (da lieve a severa). Sono stati anche riportati i valori di FEV₁ e il numero di riacutizzazioni infettive (coincidenti col numero di cicli antibiotici ev effettuati).

Durante i 12 mesi 5 pazienti hanno abbandonato lo studio, di cui uno è deceduto ed uno è stato trapiantato. La **sicurezza** è stata valutata con una somministrazione iniziale di prova di TIP alla visita basale, preceduta e seguita da spirometria: nessun paziente ha subito una deflessione del FEV₁ >10% dopo l'inalazione. Solo un paziente ha mostrato una riduzione del 9% ma senza sintomi suggestivi di broncospasmo associati, reversibile dopo inalazione di salbutamolo. Questo paziente

ha ben tollerato il farmaco nei mesi successivi.

Per quanto riguarda la **tollerabilità**, il 14% dei pazienti (n°10 su 73 che hanno completato lo studio) ha interrotto la terapia, tutti entro il primo mese. Il motivo principale è stato il broncospasmo o la tosse (9 su 10); solo un paziente ha sospeso la terapia per emottisi. Di questi 10 pazienti 4 avevano avuto broncospasmo anche con la TIS nei 12 mesi precedenti, mentre 4 l'avevano tollerata e l'hanno successivamente ripresa senza problemi, altri 2 hanno iniziato a usarla successivamente senza problemi. Per quanto riguarda gli score della tosse non è stata evidenziata una differenza significativa nei partecipanti all'inizio dello studio (n=51), a 6 mesi (n=39), 9 mesi (n=31) e 12 mesi (n=40) (p=0.40). Quindi la TIP non ha comportato peggioramento significativo della tosse nei pazienti che l'hanno utilizzata. Confrontando i pazienti in terapia con TIP per 12 mesi con il sottogruppo di 51 pazienti (65%) che aveva utilizzato la TIS nei 12 mesi precedenti, nessuna differenza significativa relativa agli score della tosse è stata osservata (p=0.61), dato questo che confermava la buona ed equivalente tollerabilità della TIP rispetto alla TIS, considerando questo potenziale effetto avverso. Gli altri effetti avversi osservati sono stati: 2 pazienti con disfonia da TIS, uno dei quali l'ha avuta anche con la TIP, un paziente con disgeusia da TIS e 2 con disgeusia transitoria da TIP, 2 pazienti con candidosi orofaringea reversibile con trattamento topico antifungino.

Se consideriamo la **preferenza dei pazienti**, ben il 96% dei pazienti precedentemente trattati con TIS (49/51) hanno preferito continuare con la TIP in coincidenza di tutte le visite dello studio, citando come motivazione il “risparmio di tempo” e la “convenienza” rispetto alla terapia con TIS.

L'**effectiveness** è stata valutata considerando aderenza alla cura, efficacia in termini di riduzione dei cicli antibiotici ev per riacutizzazioni infettive e funzionalità polmonare. **Aderenza**: quando i pazienti hanno iniziato ad usare la TIP c'è stato un aumento significativo degli score relativi all'aderenza alla cura a 3, 6, 9 e 12 mesi (p=0.002), come mostrato in Figura 1 (vedete una notevole differenza nella quota di pazienti che con TIP riferisce aderenza eccellente, rappresentata dal colore verde). **Uso di antibiotici ev**: nei pazienti trattati con TIP è stata osservata una significativa riduzione del numero di cicli antibiotici ev durante i 12 mesi dello studio prospettico rispetto a quanto registrato negli stessi partecipanti nei 12 mesi precedenti (p<0.001). Facendo la comparazione solo coi pazienti che in tutti i 12 mesi precedenti avevano usato la TIS (n=28), la differenza era significativa sempre a favore della TIP (p<0.003), e risultava che il 75% (n=30) dei pazienti in terapia con TIP non avevano avuto necessità di antibiotico

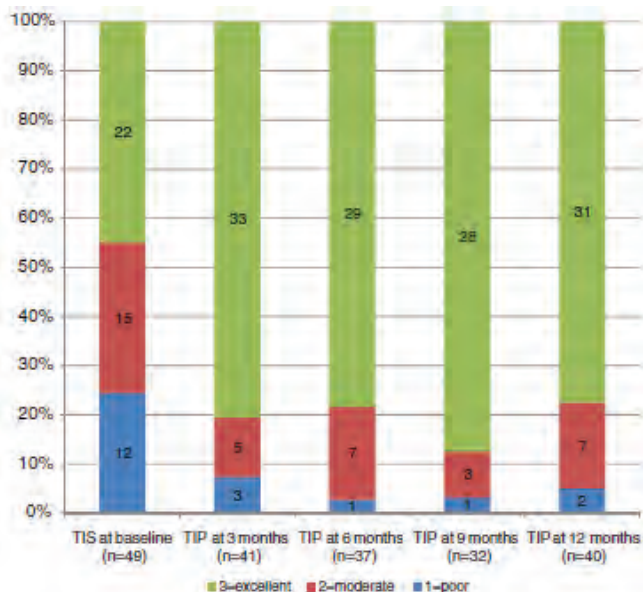


Figura 1: score di aderenza alla terapia nei pazienti in trattamento con TIS alla visita basale e con TIP a 3, 6, 9 e 12 mesi.

ev nei 12 mesi dello studio vs il 44% (n=22) dei pazienti trattati con TIS nei 12 mesi precedenti (p<0.001) (Figura 2).

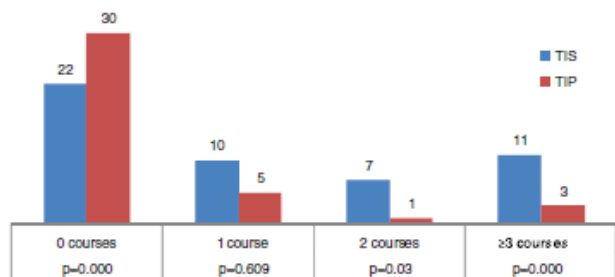


Figura 2: numero di cicli antibiotici ev per riacutizzazioni infettive nei trattati con TIS nei 12 mesi precedenti e con TIP nei 12 mesi di durata dello studio prospettico.

I risultati non cambiavano se si consideravano separatamente il sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con TIS e che a seguire iniziavano la TIP o il sottogruppo che iniziava ex-novo la terapia con TIP. *Funzionalità polmonare*: durante tutti i controlli i valori di FEV₁ mediani sono rimasti stazionari nei pazienti trattati con TIP [FEV₁ mediano basale 63.5% (IC 45.5-74), a 12 mesi 66% (IC 51.25-77.75)]. L'analisi comparativa col sottogruppo di 28 pazienti trattati con TIS nei 12 mesi precedenti non ha mostrato differenze significative, avendo anche questi mantenuto valori mediani di FEV₁ stazionari nel periodo di trattamento [FEV₁ mediano basale 68% (IC 52.5-79.0), dopo 12 mesi 66% (IC 51.25-77.5)] (p=0.56).

Si tratta pertanto di uno studio utile in quanto valuta l'effectiveness della tobramicina in polvere secca (TIP), con tutte le conseguenti informazioni utili o interessanti che se ne possono trarre. Prima fra tutte il dato della soddisfazione dei pazienti e dell'aderenza, che con la TIP sembrano migliorare notevolmente, con una percentuale raddoppiata di pazienti che hanno score di aderenza eccellente alla terapia quando sono passati dalla TIS alla TIP (83% vs 43%). Questa è la possibile spiegazione della concomitante riduzione dei cicli antibiotici ev necessari per riacutizzazioni infettive che si registra, oltre che complessivamente rispetto ai 12 mesi precedenti, anche quando la comparazione viene fatta col sottogruppo

di pazienti che nei 12 mesi precedenti avevano usato la TIS. Questi dati, insieme alla evidenza di pari tollerabilità rispetto alla TIS, sembrano dare conforto ai sostenitori di queste nuove formulazioni di terapia antibiotiche inalatorie.

Tuttavia questi risultati possono essere condizionati da vari limiti dello studio, primo fra tutti la bassa campionatura (non è multicentrico) e la durata limitata. Infatti per un outcome primario in FC come il FEV₁, che spesso varia poco da un anno all'altro nel singolo paziente, occorre un'elevata campionatura e un lungo periodo di follow-up per riuscire a meglio identificare eventuali differenze fra gruppi di trattati. Per la valutazione di altri outcome, come il numero di riacutizzazioni e i cicli antibiotici ev, può essere sufficiente un periodo più limitato (anche 12 mesi), ma occorre sempre una elevata campionatura per avere dati attendibili. Un più elevato numero di pazienti è anche necessario per meglio definire la tollerabilità dei farmaci, che nei trial è stata studiata solo su piccola scala, ma anche nel presente studio è stata valutata solo su pochi pazienti, quindi non potremo esser sicuri che su più larga scala la TIP è tollerata esattamente quanto la TIS o se, invece, procura una maggiore incidenza di alcuni effetti avversi (es. candidosi orofaringea, tosse, broncospasmo). Altri limiti identificabili sono i seguenti. C'è la possibilità che il miglioramento dell'aderenza sia la conseguenza del cosiddetto effetto "luna di miele", cioè un iniziale entusiasmo per la nuova terapia che automaticamente ne migliora l'aderenza, ma che può ridursi nel tempo, ecco perché sarebbe ottimale un'osservazione più lunga, anche di anni. La misurazione dell'aderenza è difficile da fare: nello studio è stata effettuata con questionari compilati dai pazienti stessi, metodo che secondo dati della letteratura potrebbe sovrastimare il dato (per limitare il fenomeno il questionario veniva compilato davanti ad un'infermiera e non davanti al medico e i pazienti venivano incoraggiati ad essere onesti nelle loro dichiarazioni). La riduzione del numero di cicli antibiotici ev può essere indice indiretto di migliore aderenza alla terapia, come detto, anche se non vengono dettagliatamente riportati i dati relativi all'uso di antibiotici orali (ciò era consentito e gli autori dicono soltanto che rispetto ai 12 mesi precedenti l'uso di antibiotici per os è risultato sovrapponibile nei pazienti trattati con TIP), che può aver rappresentato un altro bias nella valutazione dell'outcome "numero di cicli antibiotici ev".

Per comparare gli studi di effectiveness in pazienti con FC con analoghi studi condotti su altre patologie ne descrivo uno sulla terapia dell'asma pubblicato recentemente. Si tratta di uno studio olandese, che vuole comparare due formulazioni di steroidi inalatori: quelli tradizionali con particelle fini e quelli di più nuova generazione con particelle extrafini. La formulazione extrafine consente ai principi attivi di meglio raggiungere in modo omogeneo e diffuso le piccole vie aeree, dove si localizza l'infiammazione. Si tratta di uno studio su registro (il che ha consentito di includere quasi 2800 pazienti di 12-60 anni di età!), di coorte, prospettico, comparativo tra due gruppi di pazienti "appaiaati" per varie caratteristiche basali. Due gruppi "appaiaati" di 1399 pazienti sono stati sottoposti rispettivamente a terapia con steroide inalatorio (ICS) a particelle extrafini (ciclesonide o beclometasone dipropionato idrossifluoroalkano extrafine, dose media 160 mcg/die) e steroide inalatorio a particelle fini (fluticasone o beclometasone dipropionato non extrafine, dose media 500 mcg/die). Lo studio è stato condotto dal 1998 al 2012,

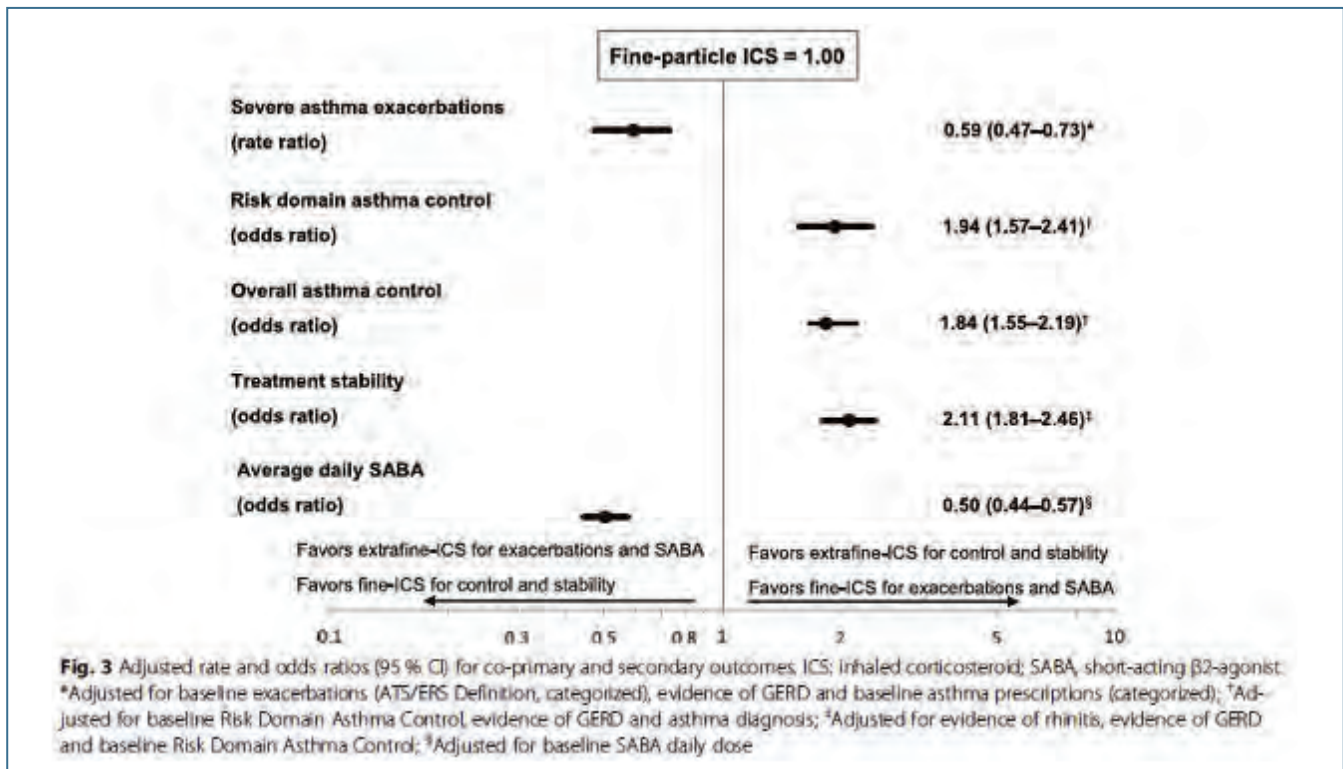


Figura 3 (2): confronto degli outcome espressi in Odds Ratio con IC al 95% “aggiustati” per fattori confondenti tra i due gruppi di pazienti asmatici

ogni paziente è stato seguito per 12 mesi dopo l'avvio della terapia. Sono stati considerati 3 outcome primari: numero di riacutizzazioni severe di asma, assenza di ricoveri ospedalieri per asma e prescrizione di steroidi orali per riacutizzazione (risk domain asthma control), e controllo complessivo dell'asma, definito dall'assenza di ricoveri ospedalieri per asma e prescrizione di steroidi orali con un dosaggio giornaliero di ICS ≤ 200 mcg, di salbutamolo (beta2-agonista short acting) o ≤ 500 mcg di terbutalina (beta2-agonista long acting).

E' stato osservato, con analisi statistica multivariata, che ha incluso vari fattori confondenti, che i pazienti in terapia con ICS a particelle extrafini avevano nell'anno successivo alla terapia un 41% in meno di riacutizzazioni severe di asma rispetto all'altro gruppo (ICS con particelle non extrafini) (OR 0.59, 95% IC 0.47-0.73). Inoltre i pazienti trattati con ICS a particelle extrafini avevano maggiore probabilità di assenza di ricoveri ospedalieri per asma e prescrizione di steroidi orali per riacutizzazione ($p < 0.001$), e controllo complessivamente migliore dell'asma ($p < 0.001$). Inoltre questi avevano anche minor probabilità di un uso di dosi più alte di beta2-agonisti short-acting [0.50 (95% IC 0.44–0.57)] nell'anno di trattamento ed avevano complessivamente minori prescrizioni di beta2-agonisti short-acting e long-acting, di steroidi orali, e avevano una maggiore stabilità dell'asma, definita dal raggiungimento dell'assenza di ricoveri ospedalieri e prescrizione di steroidi orali per riacutizzazione con una specifica dose di ICS.

La Tabella 3 riassume questi risultati valutati in termini di rischio (Odds Ratio). In definitiva, lo studio dimostra come gli ICS a particelle extrafini comportino nei pazienti asmatici una riduzione significativa del rischio di riacutizzazioni severe di asma e maggiori probabilità di controllo e stabilizzazione della malattia: cio è stato realizzato nella “real life” e su larga scala (2800 pazienti inclusi), in confronto con gli ICS a particelle fini. Inoltre, questi risultati sono stati ottenuti

con dosi medie significativamente più basse ($p > 0.001$), come evidenziato nella Figura 4. Questo studio ha replicato risultati che analoghi studi di effectiveness condotti nel Regno Unito e negli USA, avevano mostrato.

Prendendo spunto da quanto fatto per patologie come asma e BPCO, anche per le terapie impiegate in fibrosi cistica i ricercatori dovrebbero impiegare parte delle loro forze e dei loro fondi per adeguati studi di effectiveness, poichè farmaci costosi e che necessitano di tanto impegno e aderenza da parte dei pazienti, devono poter essere attentamente valutati per i loro possibili effettivi benefici e rischi nella vita reale e su larga scala. Caratteristiche fondamentali di questi studi sono rappresentate da un elevato numero di pazienti arruolati e da una lunga durata degli studi. Questo è realizzabile solo con studi su registro e/o multicentrici. Solo analizzando centinaia o migliaia di pazienti avremo informazioni più precise circa l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dei farmaci, e potremo meglio indagare eventuali differenze tra questi. Come già detto per un outcome primario come il FEV₁ occorre una elevata campionatura per riuscire a meglio identificare eventuali

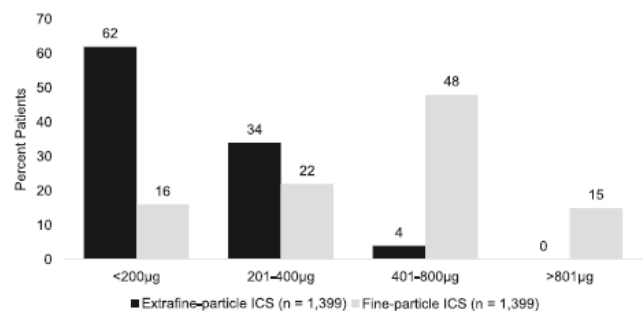


Figura 4 (2): dosi medie di ICS a particelle extrafini e di ICS a particelle fini usate nei 12 mesi di trattamento nei due gruppi di pazienti asmatici inclusi nello studio.

differenze fra trattati e non trattati e fra due o più gruppi di trattati con farmaci diversi. Una lunga durata dello studio è essenziale per valutare se il farmaco può avere impatto sul decorso clinico della patologia, rallentandone l'evoluzione. Un elevato numero di pazienti è anche necessario per meglio definire altri outcome (es. rischio di riacutizzazioni infettive) e la tollerabilità/effetti avversi dei farmaci, che nei trial è stata studiata solo su piccola scala. Studi prospettici, di coorte, sono preferibili a quelli retrospettivi, per la possibilità di poterli organizzare meglio da un punto di vista metodologico e il minor rischio di avere dati mancanti durante il periodo di osservazione.

Giuseppe Vieni, UO di Pediatria, Ravenna
(giuseppevienil@libero.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Harrison MJ, McCarty M, Fleming C, et al. Inhaled versus nebulised tobramycin: a real world comparison in adult cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:692-698
2. Van der Molen T, Postma DS, Martin RJ, et al. Effectiveness of initiating extrafine-particle versus fine-particle inhaled corticosteroids as asthma therapy in the Netherlands. *BMC Pulmonary Medicine* 2016;16:80-90

NOVITÀ DALLA SIFC



UN'ALLEANZA TRA PAZIENTI FC E MONDO DELLA RICERCA: IL GRUPPO IPACOR

E' noto come la ricerca in medicina (e non solo in ambito FC) abbia da sempre trascurato il ruolo dei partecipanti, spesso considerati "materia prima" SU cui (e non CON o PER cui) condurre studi e ricerche: la selezione degli obiettivi della ricerca solitamente non coinvolge i pazienti, la stesura del protocollo men che meno; la scelta degli esiti da misurare è sempre stata orientata nel senso di privilegiare le misure numeriche e oggettive.

Eppure la definizione ufficiale di Hard Outcome recita: "**How patient feels, function and survives**" (notare quel "feels" in prima linea!)

Solo recentemente, grazie anche al progressivo affermarsi del concetto di empowerment, si è compreso che senza un'adeguata partecipazione da parte di pazienti gli obiettivi scelti potrebbero non riflettere adeguatamente le necessità dei pazienti stessi, gli studi condotti rischiano la non utilità e gli outcomes misurati devono tenere conto anche del paziente: nasce così una Outcome Research centrata sul paziente. Negli USA viene costituito PCOR-I (Patient-Centered Outcomes Research Institute) con l'obiettivo di sviluppare e migliorare i contenuti scientifici e i metodi della ricerca comparativa della reale efficacia clinica (CER, Comparative Effectiveness Research) e di produrre standard metodologici per la ricerca. Questi standard sottolineano l'importanza di adottare i metodi giusti per la PCOR. Le iniziative della PCOR e della CER sono state individuate come fondamentali per la sostenibilità di un sistema sanitario che voglia garantire a tutti il migliore trattamento possibile e, in particolare, come sottolineato nel Report to the President and the Congress dal Federal Coordinating Council for CER, "il trattamento giusto alla persona giusta al momento giusto", secondo le sue preferenze (http://www.med.upenn.edu/sleepctr/documents/FederalCoordinatingCouncilforCER_2009.pdf).

Le domande dei pazienti secondo p-CORI:

- Date le mie caratteristiche personali, le mie condizioni e le mie preferenze, che cosa mi accadrà?
- Quali sono le opzioni e quali sono i potenziali rischi e benefici delle diverse opzioni?
- Cosa posso fare per migliorare gli outcomes più importanti per me?
- Come possono i medici e i sistemi di erogazione delle cure in cui lavoro aiutarmi a prendere le decisioni migliori per la mia salute e per la sanità?
- Quali quesiti di ricerca sono più importanti? (Priorità nella ricerca)
- Quali outcomes dovrebbero essere studiati?
- Come possiamo meglio comunicare i risultati importanti della ricerca?

Il Gruppo IPaCOR (gruppo italiano per la ricerca sugli outcome centrati sui pazienti), nasce alla fine del 2012 in seno alla Società italiana Fibrosi Cistica, sulla falsariga di USA PCOR-I. E' un gruppo misto, composto da professionisti/ricercatori e da stakeholders (pazienti e loro familiari), che ha il principale obiettivo di **promuovere strategie di ricerca che coinvolgano i bisogni dei pazienti e dei loro familiari**,

- mettendo in connessione il loro mondo con il mondo scientifico, attraverso l'identificazione di aree di ricerca vicine ai bisogni reali delle persone con FC;
- convertendo questi bisogni in indirizzi scientifici e programmatici;
- interpretando le priorità dei pazienti e proponendole ai soggetti finanziatori.

Si è proceduto a costituire 2 gruppi, un gruppo di ricercatori (tutor: Roberto Buzzetti) ed uno di pazienti o loro rappresentanti (tutor: Michele Samaja).

Nel corso di questi primi anni l'attenzione del gruppo si è concentrata sulla discussione delle priorità, sulla ricerca di adeguate misure di outcome, sulla promozione di una ricerca rilevante, possibilmente rispondente ai crismi della CER.

Attualmente è in atto, forse per la prima volta in Italia, e sicuramente per la prima volta per la fibrosi cistica, anche in Europa, un percorso formativo che vede coinvolti insieme ricercatori e pazienti. Nei 4 moduli didattici (48 ore in totale), si affrontano i principali temi della ricerca clinica: decidere le priorità della ricerca sulla base dei bisogni dei pazienti e delle raccomandazioni della letteratura; quali disegni di studio scegliere; quali outcomes; quale organizzazione.

Il corso, sostenuto da un grant Gilead nonché da SIFC e LIFC, si propone di fornire, come prodotti finali:

- una lista di priorità per la ricerca FC con individuazione di aree orfane;
- una classificazione degli outcomes primari e secondari, che la ricerca non dovrebbe mai trascurare;
- un protocollo di studio da proporre per il finanziamento e l'attuazione.

Si tratta di un percorso non convenzionale, che prevede l'uso di un linguaggio semplice e di tecniche didattiche stimolanti. E' anche un percorso in cui i pazienti e i loro rappresentanti vengono formati a interagire alla pari con i ricercatori recependone il linguaggio, comprendendo i limiti e le prospettive della ricerca scientifica. Come dire "pazienti e ricercatori imparano insieme".

Roberto Buzzetti, Clizia Cazzaroli, Michele Samaja, Giuseppe Magazzù, a nome del gruppo IPaCOR (robuzze@gmail.com)



Riferimenti bibliografici:

- PCOR-I Handbook (PCORI methodology Committee. Draft methodology report, our questions, our decisions: standards for patient-centered outcome research. July 2012)
- Gabriel SE, Normand ST. Getting the Methods Right — The Foundation of Patient-Centered Outcomes Research. *N Engl J Med* 2012; 367:9 (august 30)
- Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D for the CONSORT and Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc) groups. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; doi:10.1136/bmj.a2390 (Published 11 November 2008)*
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *Lancet* 2005; 365:82–93

* Pragmatic trials are designed to inform decisions about practice, but poor reporting can reduce their usefulness. The CONSORT and Practihc groups describe modifications to the CONSORT guidelines to help readers assess the applicability of the results

INTEMA DI REGISTRI ...

<https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/>

The screenshot shows a web browser displaying the CF Patient Registry website. The page features a header with the text "WHAT YOU NEED TO KNOW" and several content blocks:

- Patient Registry Annual Data Report**: An article featuring a photo of a young girl sitting at a table with toys. The text describes the annual data report and provides a "Learn more" link.
- Care Center Data**: An article explaining how the registry allows for comparison of health outcomes between care centers. It includes a "Learn more" link.
- Patient Registry Data Requests**: An article stating that the foundation provides registry data to qualified researchers for observational studies. It includes a "Learn more" link.
- 2014 CF Foundation Patient Registry Annual Data Report**: A download section for the annual report, which provides a comprehensive look at registry data across various medical topics. It includes a "Learn more" link.
- Highlights of the 2014 Patient Registry Data**: A download section for a report highlighting progress and reflecting on the work of care centers, researchers, and patients. It includes a "Learn more" link.

The URL in the browser's address bar is <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/>. A specific link at the bottom of the page points to <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/Highlights-of-the-2014-Patient-Registry-Data/>.

La pagina del Registro dei pazienti della CF Foundation USA. Uno dei registri meglio costruiti e ricchissimo di informazioni sia per i tecnici che per i pazienti ed i loro familiari. La maggior parte delle informazioni è scaricabile come file in formato pdf.



<https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources>

UK CF Registry Data Report 2014
At a glance

Cystic fibrosis (CF) care teams enter data to the UK CF Registry at every specialist centre and clinic across the UK, with over 99% of people with CF consenting to their data being submitted.

Registry results are

- 10,583 people on the UK CF Registry.
- 89% of which have complete data.
- 59.3% of people with cystic fibrosis are aged 16 or older.
- 97.7% of people with cystic fibrosis have a genotype recorded.
- 72 transplants took place in 2014 compared to 57 last year.

£5 £10 £20 **Donate now**

La pagina del Registro del Regno Unito nel sito del CF Trust. Anche qui un registro molto completo, con dati esposti sia per i tecnici sia in linguaggio chiaro e ricco di figure esplicative per i laici. Di particolare interesse la disponibilità di un sondaggio eseguito presso i pazienti ed i loro familiari su cosa essi si aspettino da un registro di patologia..

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



PROGRESSI IN MEDICINA: IDEE RIDICOLIZZATE O RIFIUTATE (SECONDA PARTE)

La medicina è progredita attraverso idee che furono inizialmente ridicolizzate o rigettate dal sistema medico vigente ma che in seguito sono state adottate ed anche premiate. Abbiamo già ricordato nel numero precedente di Orizzonti FC (1, 2016) alcune di queste idee controverse, e tale excursus trova in questo numero un suo ideale proseguimento, ricordando che lo spunto deriva da quanto pubblicato online da Medscape nel Novembre 2015 (http://www.medscape.com/features/slideshow/medical-breakthroughs?src=wnl_edit_specol&uac=217145FK&impID=896516&faf=1).

Geni che saltano

Barbara McClintock presentò i suoi lavori sulle mutazioni instabili dovute ad elementi mobili (denominati “elementi di controllo” per distinguerli dai geni fissi) nel genoma del mais nel 1951, ma la reazione della comunità scientifica fu diffidente, quando non apertamente ostile. In quegli anni, le donne venivano ancora sottostimate in ambito scientifico. In aggiunta a questo, le sue conclusioni erano troppo in anticipo con i tempi da essere in contrasto con la visione scientifica attuale, che voleva i geni come entità fisse sui cromosomi, incapaci di spostarsi. Le sue osservazioni ed interpretazioni su rotture cromosomiche, geni che saltano, e mutazioni reversibili (che oggi chiamiamo “epigenetica”) scossero un campo allora dormiente come quello della genomica.¹ Va ricordato inoltre che, agli inizi degli anni cinquanta, le conoscenze in genetica erano ancora alquanto nebulose: basti pensare che la scoperta della struttura a doppia elica del DNA avvenne nel 1953, dunque due anni dopo la pubblicazione dei lavori della McClintock. Sulla base delle reazioni avverse da parte degli altri scienziati al suo lavoro, la McClintock sentì che si stava alienando l'establishment scientifico, per cui dal 1953 non pubblicò più lavori sugli “elementi di controllo” che saltavano².



Nel 1942, Barbara McClintock fu designata a guidare il Dipartimento di Genetica del Cold Spring Harbor Laboratory. Già riconosciuta come una leader mondiale in citogenetica (lo studio microscopico della struttura e comportamento dei cromosomi), nel 1944 ella divenne la terza donna ad entrare nella prestigiosa National Academy of Sciences. Dagli anni '40

la McClintock aveva cominciato a studiare le sconcertanti mutazioni instabili del mais, un lavoro che l'avrebbe portata a descrivere elementi genici “che saltavano”, che ella chiamò “trasposoni”, e che le fece ottenere il Premio Nobel per la Medicina quarant'anni dopo, nel 1983. La carriera della McClintock infatti era già fulgida prima della scoperta dei trasposoni.³ Negli anni '20, insieme a Harriet Creighton, aveva scoperto che il crossing over genetico era accompagnato da un crossing over fisico tra i cromosomi (ovvero uno scambio fisico di parti di cromosomi omologhi). In seguito crebbe il suo interesse per le risposte del genoma agli eventi traumatici e stabilì un sodalizio scientifico con Lewis Stadler dell'Università del Missouri. Stadler aveva dimostrato gli effetti mutageni dei raggi X sul mais e mandò alla McClintock dei ceppi irradiati di mais. Su di essi la McClintock identificò dei cromosomi ad anello, che presto realizzò essere un caso speciale di rotture cromosomiche alle estremità terminali, le quali poi si fondevano tra loro. Queste osservazioni portarono la McClintock ad ipotizzare l'esistenza di speciali strutture al termine del cromosoma, che ella chiamò “telomeri”, e che erano coinvolte nel mantenimento della loro stabilità. Stadler portò la McClintock all'Università del Missouri nel 1936, dove ella continuò il suo lavoro sulle rotture cromosomiche. In quella sede descrisse il cosiddetto ciclo di “rottura-fusione-rottura” (bfb, che sta per “breakage-fusion-breakage”), secondo il quale i cromosomi, rompendosi, vanno a fondersi con l'altro membro della coppia, formando un ponte che viene separato alla meiosi (o anche durante la mitosi), iniziando un nuovo ciclo.

Fu proprio a Cold Spring Harbor che la McClintock scoprì in alcuni ceppi con bfb alcuni comportamenti genetici bizzarri, ovvero che alcuni elementi venivano trasferiti da cellula a cellula durante lo sviluppo del seme di mais. La McClintock fu in grado di mostrare che lo spostamento di tali elementi in diversi siti vi produce la comparsa di rotture cromosomiche

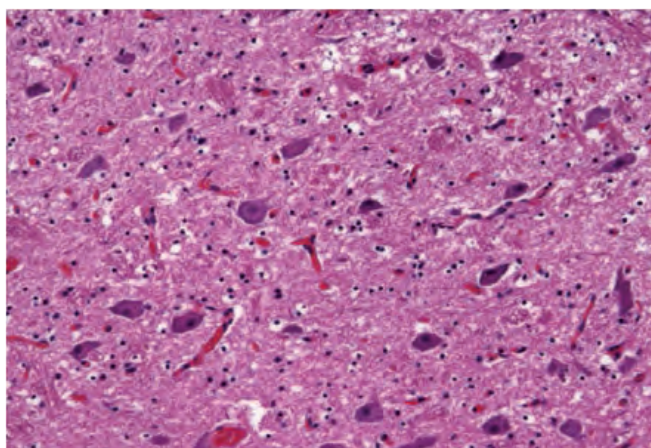
1. Fedoroff N.V., *McClintock's challenge in the 21st century*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 109, pp. 20200-20203, 2012.

2. Comfort N. C., “The real point is control”: The reception of Barbara McClintock's controlling elements, J. Hist. Biol., vol. 32, pp. 133-162, 1999.

3. <http://library.cshl.edu/personal-collections/barbara-mcclintock>

e se uno di questi elementi si trova in prossimità di un gene determina la comparsa di mutazioni instabili.⁴ Questa prima scoperta, fatta nel 1944, fu confermata, controllata, ed estesa per sei anni, fino a pubblicarla finalmente nel 1950.⁵ Ella fece la sua prima presentazione pubblica degli elementi “che saltano” ad un Simposio di Cold Spring Harbor Symposium nel 1951. Laddove la McClintock si aspettava riconoscimento ed accettazione, ricevette invece silenzio e derisione. Una delle ragioni di questa risposta negativa potrebbe essere la mutua ammirazione tra la McClintock e Richard Goldschmidt, il quale era un tipo litigioso ed una sorta di petulante denigratore dello status quo in genetica. Fin dal 1938 egli si era battuto contro la teoria standard del gene, promuovendo invece una teoria cromosomica olistica secondo la quale la posizione relativa di un gene rispetto ad altri geni determina la sua funzione. Goldschmidt si opponeva così ad uno dei maggiori sostenitori della teoria genica, George Beadle, e vide nei dati della McClintock un nuovo supporto alla sua teoria; d'altro canto, la McClintock guardava alla concezione di Goldschmidt del cromosoma come l'unità basilare dell'eredità più consonante con i suoi elementi di controllo, trasponibili che la teoria standard del gene di Beadle e Tatum. Con tale evidente alleanza con Goldschmidt, non deve sorprendere che molti scienziati denigrarono o ignorarono la McClintock! In realtà, i suoi colleghi avevano immenso rispetto per i dati della McClintock; erano le sue conclusioni ad essere messe in dubbio.

Lo sviluppo delle tecniche di biologia molecolare ha permesso l'isolamento degli elementi trasponibili, come anche la loro scoperta in altri organismi, come la mosca della frutta ed il lievito fino agli esseri umani, portando all'accettazione dei trasposoni come un fenomeno generale ed importante. I meccanismi genetici legati agli elementi mobili sembrano, infatti, svolgere un ruolo nella rapida risposta genetica alle variazioni dell'ambiente, per cui ad esempio garantiscono la grande varietà degli anticorpi e, d'altro canto, permettono ad alcuni parassiti, come il tripanosoma, di sfuggire alle difese immunitarie.



Proteine infettive

Quando il neurologo Stanley Prusiner continuò ad affermare che la “malattia delle mucche matte” e la malattia di Creutzfeldt-Jakob non erano causate da virus, batteri o funghi ma da proteine infettive, che egli soprannominò “prioni” nel 1982, egli stesso ammise che l'idea era “chiaramente eretica”.⁶ Prione è un acronimo per *proteinaceous infectious only particles*, per distinguere questi nuovi agenti eziologici dai virus e dai viroidi (difatti all'inizio si penso ad un “virus lento”). La componente proteica di queste particelle infettive fu quindi designata come “prion protein” (PrP).⁷

La proteina normale PrP (PrPC) viene convertita nella proteina patologica (PrPSc) attraverso un meccanismo post-traduzionale.

La via tortuosa dell'investigazione medica che ha portato alla comprensione della patogenesi della forma familiare della malattia di Creutzfeldt-Jakob disease (fCJD) registra una rimarchevole odissea scientifica. Già dal 1930 si conosceva l'alta incidenza della fCJD in alcune famiglie e dovettero passare quasi 60 anni perché si riconoscesse l'importanza di tale dato. La CJD è rimasta una rara e curiosa malattia neurodegenerativa ad eziologia sconosciuta fino a quando la sua trasmissione nelle scimmie mediante l'inoculazione di estratti cerebrali preparati da pazienti morti per CJD non ne ha cominciato a svelare la storia naturale. Una volta però che si dimostrò che la CJD rappresentava una malattia infettiva, poca attenzione fu rivolta alla forma familiare in quanto la maggior parte dei casi non si riscontrava in famiglie affette. È probabile che se questi studi sulla trasmissibilità fossero stati fatti dopo che la lesione genetica fosse stata identificata, il concetto di “prione”, che spiega bene come una singola malattia può avere sia una eziologia genetica o infettiva, sarebbe stato salutato come molto meno scetticismo. I prioni sono effettivamente responsabili di patologie trasmissibili ed ereditarie, ma possono anche causare malattie sporadiche, nelle quali non è dimostrabile né trasmissione fra individui né predisposizione genetica.⁸

Questa idea fu immediatamente controversa, in particolare tra i colleghi di Prusiner virologi e studiosi di malattie infettive, i quali avevano dedicato le loro carriere alla ricerca ed allo studio dei patogeni causanti queste malattie. Essi non accettavano che una proteina, priva di materiale genetico, poteva trasmettere una malattia. Prusiner stesso descrisse la sua prima pubblicazione come l'apparire di una “tempesta di fuoco”, dopodiché egli fu il bersaglio di una serie di attacchi personali molto aggressivi sulla stampa.⁹

Prusiner e colleghi andavano in quel momento contro il dogma universalmente accettato, secondo il quale gli agenti infettivi che trasmettono le malattie devono disporre di materiale genetico, costituito dagli acidi nucleici (DNA e RNA), per propagare l'infezione in un ospite. Anche i virus, che sono tra i microrganismi più semplici, si basano sugli acidi nucleici per dirigere la sintesi delle proteine indispensabili alla loro sopravvivenza e duplicazione. Analogamente,

4. Cfr. Fantini B., *Sviluppi della biologia molecolare*, in “Storia della scienza” diretta da P. Rossi, Torino: UTET; 1988, vol. 8 *Dal DNA al big bang*, pp. 233-254; in particolare per la McClintock pp. 242-245

5. McClintock B., *The origin and behavior of mutable loci in maize*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 36, pp. 344-355, 1950

6. Ingram J., *Fatal Flaws: How a Misfolded Protein Baffled Scientists and Changed the Way We Look at the Brain*. New Haven, CT: Yale University Press; 2013

7. Prusiner S.B., *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie*. *Science*, vol. 216, pp. 136-144, 1982

8. Prusiner S.B., *Le malattie da prioni*, *Le Scienze*, vol. 319, pp. 22-30, 1995

9. *Nobelprize.org*. Stanley B. Prusiner - Biographical. The Nobel Foundation. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1997/prusiner-bio.html. Accesso 22 giugno 2016



quando proposero, in seguito, che i prioni potessero essere responsabili di malattie ereditarie, oltre che trasmissibili, incontrarono lo stesso scetticismo da parte degli addetti ai lavori. Stessa accoglienza fu fatta alla loro ipotesi con cui sostenevano che i prioni riescono a moltiplicarsi in maniera accelerata, trasformando molecole proteiche normali in altre pericolose, semplicemente attraverso un cambiamento di conformazione.

Nondimeno, Prusiner continuò a pubblicare ulteriormente sui prioni e aggiungendo altre malattie a quelle che egli credeva fossero causate dalla proteina infettiva. Alcuni scienziati cominciarono ad accettare lentamente questa ipotesi.

E infine nel 1996, più di una decade dopo che egli aveva descritto i prioni, furono riportati in Gran Bretagna i primi casi della forma umana della “malattia della mucche matte”. Questa malattia, denominata anche encefalopatia spongiforme bovina, era stata precedentemente identificata da Prusiner come una malattia da prioni.¹⁰ Solo un anno dopo, nel 1997, Prusiner vinse il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina.

Angioplastica coronarica

L'Angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea (PTCA) è uno degli interventi più comuni eseguiti negli ospedali degli Stati Uniti. Secondo un rapporto pubblicato

nel 2014 dalla Agency for Healthcare Research and Quality americana, la PTCA rappresenta il 3,6% di tutte le operazioni eseguite nel 2011, con una frequenza solo inferiore ai parti cesarei, le circoncisioni e le artroplastiche del ginocchio.¹¹

La PTCA è una metodica che consente, senza un vero e proprio intervento chirurgico, di dilatare le arterie che trasportano il sangue alle strutture cardiache (arterie coronarie) nel caso che queste arterie siano totalmente o parzialmente occluse dalle placche aterosclerotiche. Sotto controllo coronarografico, vengono introdotti, i “cateteri a palloncino” capaci di tollerare una pressione di gonfiaggio fino a 20 atmosfere, che consente loro di raggiungere, una volta completamente gonfi, un diametro variabile da 2 a 4 mm in base al diametro del vaso normale. Questi cateteri, grazie ad una guida metallica di calibro estremamente ridotto, vengono fatti procedere all'interno delle coronarie fino a raggiungere il restringimento che occlude totalmente o parzialmente il vaso: a questo punto il palloncino viene gonfiato “modellando” e “frantumando” la placca aterosclerotica e restituendo in questo modo un adeguato diametro al vaso.

È quindi interessante ricordare che, nel 1976, quando il cardiologo tedesco Andreas Roland Grüntzig presentò la sua idea per la prima volta, con un poster su interventi su coronarie di cane, al congresso annuale dell'American Heart Association, uno degli specialisti in cateterismo più conosciuti al mondo Spencer King disse: «Non funzionerà mai». ¹²



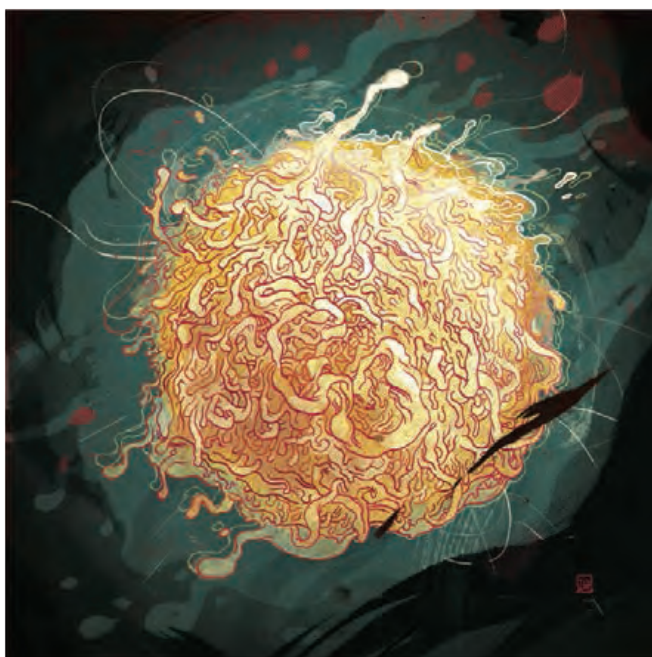
10. Prusiner S.B., Prion diseases and the BSE crisis. *Science*, vol. 278, pp. 245-251, 1997

11. Weiss AJ, Elixhauser A, Andrews RM. Characteristics of operating room procedures in U.S. hospitals, 2011. *Agency for Healthcare Research and Quality. February 2014.* <http://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb170-Operating-Room-Procedures-United-States-2011.jsp>. Accesso 23 giugno 2016.

12. Forrester JS. *The Heart Healers: The Misfits, Mavericks, and Rebels Who Created the Greatest Medical Breakthrough of Our Lives*. New York City, NY: St. Martin's Press; 2015

Ma Grüntzig, il quale aveva speso anni per sviluppare il concetto presso l'Università di Zurigo e praticamente il primo dispositivo nella sua cucina, continuò imperterrito. Il cardiocirurgo croato Marco Turina, che aiutò Grüntzig nei suoi primi esperimenti sugli animali, disse che Grüntzig «era posseduto dal “sacro fuoco”, come i francesi lo chiamano. Egli pensava alla sua idea in maniera ossessiva. Non ho mai visto nella mia vita qualcuno così concentrato su di una singola idea come Andreas. Tutti gli dicevano che la sua idea non avrebbe funzionato, e che era stata tentata anche prima, che avrebbe fallito, e che c'erano insuccessi ad ogni passaggio. Ma l'idea lo consumava tutto il tempo».¹³ Dopo che nel 1975 ebbe tentato con successo le prime PTCA femorali, egli sviluppò la tecnica per le coronarie. Prima della procedura PTCA su paziente, Grüntzig otteneva l'angiogramma iniziale, lo portava a casa, misurava il lume dell'arteria femorale, nonché le dimensioni della stenosi, calcolava il diametro e la lunghezza ottimali del palloncino e lo preparava in modo che fosse il più adatto per quel paziente. Lo aiutavano in questo compito la sua assistente Maria Schlumpf, con l'aiuto dei loro rispettivi consorti, Michaela Grüntzig e Walter Schlumpf. La “medicina personalizzata” era nata già negli anni '70 del XX secolo.

Grüntzig ritornò alla American Heart Association un anno dopo il suo poster del 1976, e presentò i suoi primi quattro casi di angioplastica nell'uomo dal podio. Quando egli finì, i suoi colleghi si alzarono e gli tributarono una standing ovation.



Immunoterapia del cancro

Talvolta, il rifiuto di un'idea innovativa arriva sotto forma di un consiglio ben intenzionato. Benché l'immunoterapia sia oggi salutata come una rivoluzione nel trattamento del

cancro, quando l'immunologo James P. Allison per primo esplicitò che il suo interesse di ricerca sarebbe stato nei linfociti T ed il cancro, i suoi mentori lo scoraggiarono. «L'immunologia dei tumori aveva una tale brutta reputazione a quei tempi», egli raccontò al *New Yorker* nel 2012.¹⁴ «Molti pensavano che il sistema immune non giocava alcun ruolo nel cancro». Dopo aver fatto un po' di vacanze all'aria aperta, Allison sviluppò un anticorpo che credeva fosse pronto per lo sviluppo farmaceutico-industriale. Ma le ditte biotech non credettero in lui: «Erano scettici nei riguardi dell'immunologia e dell'immunoterapia. Essi dicevano: “Oh, chiunque può curare il cancro nei topi”. E talvolta mi hanno anche detto: “Lei pensa che può curare il cancro solo rimuovendo questo segnale negativo da un linfocita T?”».

Allison invece pensava precisamente a questo e perseverò nel suo lavoro pionieristico. Il primo a pensare ad una terapia del cancro basata sulla risposta immunitaria fu William Coley che tra gli anni '80 del XIX secolo e gli anni '30 del XX secolo usò dei composti batterici nei suoi pazienti malati di cancro nel tentativo di stimolare i naturali poteri di guarigione dell'organismo.¹⁵ Per lo sviluppo dell'immunoterapia del cancro è stata fondamentale la scoperta dei cosiddetti checkpoint, ad esempio una molecola chiamata CTLA4, identificata alla fine degli anni '80 del XX secolo da Pierre Golstein, del Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy. È stato successivamente proprio Allison, all'University of Texas MD Anderson Cancer Center, a definirne la funzione aprendo la strada allo sviluppo di immunoterapie specifiche. Allison ha dimostrato che anticorpi diretti contro CTLA4 toglievano il freno ai linfociti T inducendo regressione dei tumori. Queste ricerche, insieme ad altre che si sono occupate di altri checkpoint, si sono poi tradotte in benefici clinici in una serie di tumori e quindi in farmaci per la cura del melanoma e del cancro del polmone. Ad esempio, nel caso del melanoma, l'immunoterapia con anticorpi anti-CTLA4 ha permesso di aumentare la sopravvivenza a lungo termine, anche se solo nel 20% dei casi.

I farmaci basati sulle idee iniziali di Allison sono ora pronti a diventare quelli più rilevanti – sia clinicamente che commercialmente – nel trattamento del cancro sul mercato.¹⁶

Allison ha vinto una serie di premi per le sue ricerche, compreso nel 2014 il Lasker Award, spesso considerato una candidatura al Premio Nobel.

Danni traumatici al cervello nello sport

Quando un nuovo progresso puramente scientifico mette a rischio interessi molto importanti, la reazione di rifiuto può essere anche minacciosa. Tale è stato il caso del patologo Bennet Omalu, nativo della Nigeria che lavorava



13. Barton M, Grüntzig J, Husmann M, Rösch J. Balloon angioplasty—the legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Front Cardiovasc Med.*, vol. 1, article 15, pp. 1-25, 2014

14. Groopman J. The T-cell army. *New Yorker*. April 23, 2012. <http://www.newyorker.com/magazine/2012/04/23/the-t-cell-army>. Accesso 25 giugno 2016

15. Mantovani A., La promessa dell'immunoterapia. *Le Scienze*, vol. 574, pp. 45-49 e Wintraub K., Come difendersi dal cancro. *Le Scienze*, vol. 574, pp. 51-59, 2016

16. King S., The biggest selling cancer drugs in 2020 show significant change expected in five short years. *Forbes*. June 1, 2015. <http://www.forbes.com/sites/simonking/2015/06/01/the-biggest-selling-cancer-drugs-in-2020-significant-change-expected-in-five-short-years/>. Accesso 25 giugno 2016



presso il medico legale della contea di Allegheny, nell'area occidentale dello Stato della Pennsylvania. Il Dr. Omalu non aveva alcun'idea della potenza e dell'influenza della National Football League (NFL), quando pubblicò la prima diagnosi di encefalopatia traumatica cronica su *Neurosurgery*.¹⁷ Il fatto era che tale diagnosi era stata fatta nel 2002 sull'ex-giocatore di football del Pittsburgh Mike Webster. Webster era morto improvvisamente dopo anni di lotta contro un'invalidità cognitiva ed intellettuale, indigenza, disordini dell'umore, depressione, abuso di droghe e tentativi di suicidio. Benché il cervello di Webster sembrasse normale all'autopsia, Omalu condusse delle analisi indipendenti ed auto-finanziate. Egli sospettava che Webster soffrisse di demenza pugilistica, una forma di demenza indotta da ripetuti colpi alla testa, una condizione precedentemente riscontrata nei pugili. Usando colorazioni speciali, Omalu trovò grandi accumuli della proteina tau nel cervello di Webster, che poteva portare ad alterare l'umore, le emozioni e le funzioni esecutive in maniera molto simile a come gli aggregati di beta-amiloide possono contribuire alla malattia di Alzheimer. L'articolo ricevette inizialmente poca attenzione, e comunque la NFL immediatamente mobilitò una squadra di medici sul libro paga dell'organizzazione all'attacco della ricerca di Omalu. I membri del Mild Traumatic Brain Injury (MTBI) Committee della lega chiesero il ritiro dell'articolo nel maggio 2006.¹⁸

Questa lettera caratterizzava il lavoro di Omalu come "completamente inesatto" e dichiarava l'articolo come un fallimento. Omalu comunque continuò a pubblicare sull'argomento, e la NFL continuò da parte sua nei propri attacchi, molto spesso attraverso dei medici con una lunga storia di collaborazione e di subordinazione con la lega.

«Fui naive», raccontò il Dr. Omalu a GQ nel 2009.¹⁹

«Ci sono momenti in cui non avrei mai voluto esaminare il cervello di Mike Webster [ex giocatore professionale della NFL]. Mi ha trascinato in affari mondani con cui non avrei voluto essere associato: meschinità, iniquità, ed egoismo. E gente che ha cercato di coprire e di controllare come le informazioni vengono portate all'attenzione del pubblico. Ho iniziato non sapendo che mi stavo avventurando in un campo minato. Questo è il mio unico rammarico».

Eppure anche esperti senza alcun legame con la NFL non tennero alcuna considerazione del lavoro di Omalu. «Il merito va tutto a Bennet Omalu», ha detto il neuropatologo Peter Davies, dell'Albert Einstein College of Medicine a New York, «in quanto è stato il primo a pubblicare sull'argomento, ma non è stato creduto da nessuno, nessuno del campo, ed io ero tra questi. All'inizio non ci credevo, ma quando esaminai il materiale, mi ricredetti. Ero in errore ad essere scettico».

A causa della persistenza delle posizioni di Omalu, la NFL è stata forzata a riconoscere la realtà dell'encefalopatia traumatica cronica. La NFL non accettò pubblicamente la relazione tra le commozioni cerebrali e l'encefalopatia traumatica cronica fino al dicembre 2009, sette anni dopo la scoperta di Omalu. Da allora, la cultura sportiva più ampia si è cominciata a chiedere i costi dei danni ripetuti al cervello nello sport, sia professionale che ricreativo. I traumi cerebrali sono un grosso problema negli Stati Uniti, non solo legato agli sport ma anche ai veterani di guerra. Si stima che ogni anno 1,7 milioni hanno esperienza di tali condizioni che contribuiscono ad un terzo di tutte le morti da traumi.²⁰

Massimo Conese, Università di Foggia
(m.conese@unifg.it)

17. Omalu B.I., DeKosky S.T., Minster R.L., Kamboh M.I., Hamilton R.L., Wecht C.H, Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*, vol. 57, pp. 128-134, 2005
18. "Timeline: The NFL's Concussion Crisis – League of Denial: The NFL's Concussion Crisis". FRONTLINE. PBS. <http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/sports/league-of-denial/timeline-the-nfls-concussion-crisis/#2006>. Accesso 26 giugno 2016
19. Laskas J.M, Bennet Omalu, Concussions, and the NFL: How One Doctor Changed Football Forever. GQ. September 14, 2009. <http://www.gq.com/story/nfl-players-brain-dementia-study-memory-concussions>; accesso 25 giugno 2016
20. Uchendu U.S., Omalu B.I., Cifu D.X., Egede L.E, Repeated Concussions: Time to Spur Action Among Vulnerable Veterans. *Am. J. Public. Health*. 2016 Jun 16:e1-e2 [Epub ahead of print]



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

POESIA: PAROLE, SIGNIFICATI, IDENTITÀ

Intervista al Poeta Andrea Oxilia

La poesia ed il racconto, parole e simboli, musicalità e percezione, sintesi evocativa e ricordi racchiusi in sillabe e vocaboli. Non posso o non so raccontare la poesia, ma vorrei raccontare un Poeta, forse insolito, che scrive in una lingua sconosciuta. Altri suoni ed altri significati per interpretare la vita quotidiana, i sentimenti ed i boschi, le montagne e le nuvole che passano veloci accarezzando le cime dei pini e le rocce. Ho conosciuto il Capitano dei Carabinieri Andrea Oxilia in occasione di un incontro con i pediatri sulla “violenza all’infanzia” e con la sua competenza ho iniziato allora ad apprezzare anche la sua poesia ed il suo impegno nell’uso e nella difesa della lingua Cimbra, nella versione di Giazza (Ljetzan), paese della Lessinia veronese.



Giazza e sullo sfondo il gruppo del Carega (Lessinia, Verona)

sono arrivate dalla Baviera sugli altipiani trentini attorno a Folgaria e che si sono poi propagate anche sui monti di Asiago e verso il Veronese nella Lessinia dei XIII Comuni dove hanno



Giazza, il lavoro in una carbonaia



Sono radici storiche ed uno strumento linguistico peculiari, che animano la poesia di Andrea Oxilia.

Il Cimbro è un “dialetto alto-tedesco”, ancora utilizzato e parlato dai discendenti di quelle popolazioni, che dopo il 1216



Giazza. La festa del fuoco

ottenuto delle terre nel 1287 dal Vescovo Bartolomeo della Scala. Le popolazioni Cimbre hanno mantenuto sugli altipiani le loro usanze e la loro lingua e di queste si è fatto testimone anche il Capitano Andrea Oxilia, per la tutela delle minoranze linguistiche e del Cimbro, lingua inserita tra le 98 lingue storiche europee a rischio di estinzione, riconosciute dalla Comunità europea. Della sua poesia, della lingua Cimbra, dei suoi significati e dell’identità ho parlato con il poeta Andrea Oxilia, che alle minoranze linguistiche aveva dedicato anche la sua tesi in giurisprudenza a Parma, per ricordare che le Alpi sono anche terra di minoranze, di abitudini alla convivenza ed alle diversità.



Perché la poesia e perché utilizzare la lingua Cimbra?

Intanto permettetemi di ringraziare per lo spazio (davvero inusuale e insperato) che si è inteso dedicare alla poetica in lingua minoritaria. Già solo dedicare uno spazio alla poesia, ad oggi, è un'impresa che pochi accettano, per il timore di stancare i lettori, forse. Figuriamoci "l'azzardo" di chi cerca un approccio con la poesia in vernacolo... La poesia è uno studio. E' lo studio dell'anima di chi scrive per chi scrive, è lo studio dell'anima di chi legge ed è uno studio costante fondato sulle parole. Si calibrano le parole, in un'opera poetica, e così – allo stesso modo – si misurano gli spazi, le interpunzioni, le pause, gli accenti. Questo serviva al Cimbro veronese della Lessinia: uno studio! Stiamo disquisendo di una lingua abbandonata da troppi anni, non per volere dei pochi, fieri parlanti, ma dalle istituzioni.

A Parma, seguito dal Professor Sanviti, professore in Diritto Pubblico e Diritto degli Enti Locali, elaborai un progetto di legge che tutelasse i "miei" cimbri veronesi quanto i "cugini" di Luserna nel Trentino. Fu parzialmente recepito il mio disegno in una legge della Regione del Veneto del 2007. Ma non ne fui pienamente soddisfatto. Quanto invece sono riuscito a porre in essere, grazie ad alcuni successi nazionali in concorsi di poesia, proprio con la poesia, ancora mi lascia esterrefatto. Lo stupore nato attorno alla mia poetica in cimbro, l'attenzione delle istituzioni verso questa lingua sopita (sicuramente grazie anche alla curiosità destata dal fatto che a scrivere e leggere in *Tauc'* fosse un Ufficiale dei carabinieri), la critica attenta alla musicalità mai forzata dei miei versi, ha consentito un avvicinamento notevole delle istituzioni alla questione minoritaria della montagna veronese, giungendo addirittura alla pubblicazione di una mia antologia, edita dall'Assessorato alla Cultura della Provincia di Trento, grazie all'assessore Tiziano Mellarini. Ciò ha consentito di tendere un primo ponte tra le amministrazioni trentine e venete per un progetto di salvaguardia condiviso e – per quanto possibile – equo.

Come le radici storiche e culturali diventano nella sua poesia lingua e significati?

La mia poesia è una poesia di immagini e sensi. Così amo definirla. Bisogna tenere a mente che il cimbro veronese non è così "linguisticamente aggiornato" come il cimbro trentino che si parla correntemente a Luserna. Qui la vicinanza e la dominazione asburgica fino a poco meno di cent'anni fa ha consentito una sorta di modernizzazione di molti termini. Il cimbro "mio", invece, è rimasto strenuamente abbarbicato alle pendici montuose del Carega, isolato per centinaia di anni sia dall'italiano che dal più moderno austriaco. Non esistono moltissimi termini che sarebbero utili ad un poeta; e qui sta la mia sfida: riuscire a scrivere versi con il vincolo del vocabolario ridotto, consentire a chi legge di comprendere i messaggi che le strofe pretendono e imprimere immagini evocative nel lettore. Pare una sfida atroce e già persa, soprattutto se letta in punto di studio profondo delle parole, come non mi stanco di ripetere. Eppure, nonostante non esista traduzione per "infinito" o "amore", o per altri termini del lessico più comune e moderno, la poesia cimbra dei XIII Comuni della Lessinia ha saputo emergere e narrare di sé stessa *'un sealagan laute bo nist muzzat sterbat, namear'* (trad.: "e di genti beate che non moriranno, mai").

Quale è la ricchezza e l'importanza delle culture minoritarie e perché difenderle?

Qualche anno fa, un mio superiore, il Colonnello Fausto Rossi (già Comandante Provinciale dei carabinieri di Trento) mi fece ragionare sulla bontà di una tutela così ostinata da dedicare a lingue minoritarie, destinate per certo all'assopimento imposto dalla globalizzazione e dal giusto, ovvio, sacrosanto predominio dell'inglese. Pensai molto a tale riflessione (non fosse altro che proveniva da un uomo per il quale nutro una stima profondissima, e per la sua cultura e per la sua caratura umana e morale) e giunsi alla conclusione che la lingua minoritaria (specificatamente quella cimbra) è espressione della vita di secoli di "sopravvivenza riuscita" sulle nostre montagne. E' espressione delle valli, delle contrade e delle balze che hanno un nome unico, riconosciuto in tutto il mondo, anche su *Google Map*. Non impegnarsi per rendere onore a chi quei nomi li ha decisi, a chi quella montagna l'ha resa vivibile a noi ora, sarebbe certamente come cancellarlo dalla storia. E, se mi è permessa una digressione letteraria, vorrei aggiungere che la grandezza di Mario Rigoni Stern sta tutta racchiusa nella sua opera più grande, *"Storia di Toenle"*, ove il nostro vecchio fa conoscere al mondo un semplice uomo cimbro e la sua semplicissima storia di contrabbando e di fratellanza, e con gli austriaci e con gli italiani, evidenziando e non scolorendo la storia dei nostri altipiani cimbri, testimoniandone l'immensa capacità di convivenza di questo popolo con la diversità più difficile da valicare verso gli altri: la lingua.

Infine Le chiedo la cortesia di commentare una sua poesia che credo possa essere interessante anche per chi non conosce né il Cimbro, né gli altipiani. "Ricordo di neve" dedicata a Mario Rigoni Stern.

Con piacere espongo la mia poesia dedicata a Mario Rigoni Stern. Grazie ad essa è iniziato il mio percorso nei versi in lingua cimbra. Grazie ad essa ho personalmente conosciuto il grande vecchio delle nostre montagne. Grazie ad essa ho avuto attribuita - proprio da Mario - l'accezione di "Neo-Crepuscolare" (che mi tengo appiccicata con orgoglio e gelosia!), quasi volesse creare una continuità con il mio prozio poeta crepuscolare dei primi del '900 Nino Oxilia. Tale collegamento è stato suggellato anche dal prof. *Gian Paolo Marchi*, Emerito di Letteratura Italiana all'Università di Verona, che nella sua prefazione alla mia silloge ha riferito: *"Rigoni Stern ha ritenuto di individuare un impianto tipicamente neo-crepuscolare. Il giudizio, almeno in parte, può essere condiviso, soprattutto se, più che al mondo di Corazzini, si pensa a quello di Marino Moretti, in cui oggetti della quotidianità vengono talora assunti in una dimensione alta e «altra» [...]."*

Il commento, che poco sotto vi presento, avrà la forza di far comprendere quale sia lo studio profondissimo - di cui prima parlavo - che sta alle spalle di un testo poetico in cimbro, ove non solo la metrica, ma anche il "dosaggio" dei termini utilizzati hanno un'importanza straordinaria nel mio progetto *"tze darlentagan in Tauc'"* (trad.: "di vivificare il Cimbro").

*Gadenk 'un snea
ime Mario Rigoni Stern*

*Du pist a lerch. Mario.
Ut hóagan bóadan báizzan,
ut bëntljan áltan un bíljan,
bèinje bółkan gahílbasì
lèbast de lápe 'un daim' lèbe.*

*For sèmpar tze bìsan in hìmal,
pitme ma asbia a krìuan
in lailachar 'un snea
gamántalt ut spurn 'un tanne.
Gadenk 'un snea.*

*Rebehüandar báizzan,
séalj 'un tòatan,
asbia bint 'un bintar
pepan dai poupal, inschlafat.
Gadenk 'un snea. Lentak.*

*Pilach du pist gabest;
lerch esan du pist, un
stuan-tófe for sùntan
'undar bèlt. Stern bo infriásat:
gadenk 'un snea. Lockat.*

*Ricordo di neve
a Mario Rigoni Stern*

*Sei un larice. Mario.
Su alti pascoli bianchi,
su sassi antichi e selvaggi,
quando nuvole si riuniscono
vivi la favola della tua vita.*

*Per l'eternità a baciare il cielo,
con la luna a far da corona
a lenzuola di neve
stese come "andane" di fieno su tracce di pino.
Ricordo di neve.*

*Pernici bianche,
anime dei morti,
come vento d'inverno
sfiorano la tua gemma, sopita.
Ricordo di neve. Vivo.*

*Fosti betulla;
ora sei larice, e
fonte battesimale per i peccati
del mondo. Stella che sgela:
ricordo di neve. Fiammeggia*

(Diploma di merito e segnalazione dell'opera al Concorso nazionale di poesia "Mendranze 'n Poejia 2007" indetto dal Comune di Livinalongo del Col di Lana e dalla Regione del Veneto).



Mario Rigoni Stern (1921 - 2008)

Quanto v'è da dire di questo componimento. Quanti profondissimi significati si celano, dolci, dietro le aspre e arcaiche parole (quasi fossero pietra grezza) del Cimbro veronese... Questa poesia nasce da un film, più precisamente da una parte d'intervista tenuta dall'attore e autore bellunese Marco Paolini a Mario Rigoni Stern nel 2000, ad Asiago, in pieno inverno nevoso. Tutto il brano poetico però percorre la vita dello scrittore asiaghese, così come egli l'ha presentata dal 1953 ad oggi, ad iniziare col suo primo meraviglioso scritto "Il sergente nella neve".

Nell'incontro del 2000 tra Paolini e Rigoni Stern (edito nel 2006 da "Fandango Libri s.r.l." nella serie "Ritratti" di C. Mazzacurati e M. Paolini) v'è un passaggio dell'intervista che

raccoglie l'intima essenza del nostro autore dell'altopiano che, alla domanda di esprimere un "pensiero anarchico", risponde teneramente vagheggiando un volo eterno con gli sci ai piedi, sui pascoli innevati, dove le pernici bianche somigliano alle anime degli amici morti, che aspettano il ricordo capace di risvegliarli.

Eccone l'indispensabile estratto.

[Paolini: "Un pensiero anarchico?"]

Rigoni Stern: "Per quanto mi riguarda vorrei andarmene per l'eternità in giro per un bosco con un paio di sci".

P.: "E cosa racconteresti? Prova a immaginare di metterli ai piè e di raccontarmi ciò che vedi".

R.S.: "Volo, non sento freddo, non sento fatica, vado con i miei ricordi, con i miei amori, con le persone care, parlo con loro, godo degli alberi, parlo con gli alberi; in questo momento guarda sto notando un larice, che è un po' isolato, sopra un pascolo..."

P.: "Sei in alto?"

R.S.: "Sono abbastanza alto, sono verso i 1800-2000 metri e cosa c'è su questo larice? Un gallo forcello".

P.: "Più sotto che alberi ci metti Mario?"

R.S.: "Più sotto ci sono alberi di pino mugo, qualche macchia qua e là, e negli alberi di pino mugo, questi cespugli col mugo prostrato, ci sono le pernici bianche. E le pernici bianche sono come le anime dei nostri amici che sono andati di là. Stanno lì, sotto il pino mugo e sotto la neve e aspettano il ricordo che li risvegli".]



Questa poesia intitolata “*Gadenk ‘un snea*” (Ricordo di neve), donata a Mario Rigoni Stern, cimbri dei Sette Comuni di Asiago, narratore del vecchio cimbri *Tönle Bintarn*, memoria storica del suo altopiano e pezzo di storia d’Italia, deve infondere nel lettore immediatamente l’idea di un dipinto dai toni accesi, vivi e caldi che però ritrae sorprendentemente la montagna innevata. Un quadro di *Cesare Maggi* potrebbe rappresentare come meglio non si possa questo scenario e la passione atavica di un uomo compenetrato perfettamente nel gelo della montagna veneta e della steppa russa, l’uomo cantore dei trapassi stagionali, dell’incommensurabile alba sulla montagna e dell’immobile suo crepuscolo.

Il tono confidenziale che il poeta si concede rivolgendosi al “*grande vecchio*” con quel “*Du*” (Tu) iniziale che prosegue per tutto il brano poetico, è il ringraziamento diretto, schietto, privo di formalismi dell’umanità (e soprattutto dei giovani d’oggi, cui sovente il narratore si rivolge) a Mario Rigoni Stern. Egli ha raccontato (ed è sopravvissuto per raccontare!) nella sua lunga vita proprio quel “*Gadenk ‘un snea*”: ricordo di quella neve che ha accompagnato le sue stagioni. Una dopo l’altra. Indissolubilmente.

L’accostamento poi di Mario con il larice, in apertura di poesia, è derivante proprio dalla preferenza espressa dall’autore nei confronti di quest’albero, che vive anche sulle rocce, “*anche dove non c’è niente, come quei montanari che resistono sulla montagna in una baita, malgrado tutto*”. Mario perciò “è un larice”.

La prima strofa, come le altre d’altronde, pur non citando esplicitamente “*snea*” (la neve), la contiene nel secondo verso, dipingendo di bianco gli alti pascoli ove Mario sogna d’essere, accompagnandoci col suo passo sicuro.

L’immagine che viene espressa dalla prima strofa è quella inconfondibile del monte *Ortigara*, che, con i suoi innumerevoli versanti scoscesi costellati da massi bianchi stratiformi, si veste d’inverno con le alte nubi a cingerlo. Il bianco, in questo ritratto, apre le danze allo scendere della neve nei successivi versi come nella vita del nostro autore cimbri.

Il gioco di parole che iniziano (per l’appunto) con la consonante “*b*” (ad evocare il *baiz*, in cimbri e il *bianco*, in italiano) per succedersi sino al penultimo verso di questa prima strofa, lasciano lo spazio all’allitterazione in “*l*” (*lebast*, *lape*, *lebe*), ove il “*vivere*” e la “*vita*” assumono significato se lette nella “*favola*” e negli innumerevoli racconti che Rigoni Stern ha donato nell’arco di cinquant’anni.

La longilinea forma del larice, le sue ramificazioni e la sua antica imponenza si stagliano a baciare il cielo, quasi fossero impresse nella retrostante bianchissima luna piena, che incorona lo scenario alpestre notturno, già imbiancato da “*lenzuola di neve*” punteggiate dal verde-bruno del pino mugho. Quel “*lailachar ‘un snea*” ci anticipa il finale “*Gadenk ‘un snea*”: un ricordo che come lenzuolo bianco di lino tutto ricopre, ma tutto conserva.

Si soffermi l’attenzione sulla scelta lessicale del penultimo verso della seconda strofa. La lettura quasi è faticosa, per far soffermare il lettore. Volutamente si utilizza il participio passato “*gamantalt*”: le lenzuola di neve son stese come le cd. “*andane*” di fieno, allungate sui prati, quasi pronte per la raccolta. Ed ecco che l’ingiallirsi dell’immagine e lo spegnersi del bianco della neve a favore della fienagione ci prepara al *climax ascendente* dettato dalle tracce di pino che col suo verde scuro è l’unico elemento ad ombreggiare la

sceneggiatura surreale e onirica. Ed è proprio sotto a quel pino mugho, così scuro e prostrato da richiamarci la parte più recondita di noi stessi, che per Mario si nascondono le pernici bianche. Ed eccole nella terza strofa dominare all’improvviso l’immagine poetica. Un “*frullo d’ale*” bianche risvegliato dal ricordo del poeta e dello scrittore asiaghese nel medesimo istante. Un ricordo di neve che, a chiosa della strofa, è seguito da un ossimoro rafforzativo “*Lentak*” (vivo), perchè quello svolazzare candido sono le anime dei morti destate dal “*gadenk*”, fin sotto i rami del pino.

Proprio la “*poupal*” (gemma che nasce dai rami) del penultimo verso della terza strofa confonde volutamente le idee del lettore. Quei rami, con le rispettive gemme “*sopite*” poiché innevate, sfiorati come vento in inverno, sono sia quelli del larice secolare (Mario), sia quelli del mugho prostrato (anima di ogni uomo). Così si compie l’esatta compenetrazione tra l’umanità e il sergente, l’uomo Mario Rigoni Stern. Anche in questa strofa l’ultimo termine del primo e dell’ultimo verso incorniciano il dipinto: è la neve immacolata e viva a dar luce al ricordo. Il verso centrale della strofa poi gioca con l’allitterazione “*b*”, esattamente come nella prima strofa della poesia, isolando qui quel “*bintarn*” a fine verso, a richiamare alla memoria il vecchio “*Tönle Bintarn*”, del magico romanzo di formazione “*Storia di Tönle*”. Il successivo verso si allunga sulla pagina con metodo geometrico e perfettamente simmetrico, a indicare al lettore la perfezione (quasi sovranaturale) del larice, protagonista dello scenario imbiancato e lunare (pe|pan| dai |pou|pal [...]). A fine verso trova spazio il participio passato “*inschlafat*” (addormentata), riferito alla gemma di larice che, ancora prematura, rimane coperta dalla coltre di neve, sfiorata dal volo delle pernici e dal vento invernale.

L’ultima strofa è il sunto d’una vita. “*Fosti betulla Mario*”: e subito vengono alla memoria le poesie che hanno cantato questo albero in Russia, sia quelle di *Esenin* che di *Pasternak*. La betulla è la Russia, la betulla rappresenta i vent’anni del nostro alpino di Asiago; il larice del primo verso e di quest’ultima strofa invece è l’altopiano, la vita rinata di Rigoni Stern. Betulla e larice, Russia e altopiano: i due poli della vita di Mario, gli estremi della sua II^a Guerra Mondiale.

I versi ora si accavallano, due *enjambement* ci conducono d’un sol fiato sino alla pausa profonda del penultimo verso che tronca la metrica a separare sapientemente “*belt*” da “*Stern*”. Si tornerà tra poco su questa incisiva figura retorica.

I racconti di Mario Rigoni Stern, la sua sopravvivenza onorata col ricordo acre, forte, appassionato ha voluto scongiurare nuovi errori nel mondo. La sua parola si è fatta largo di generazione in generazione promuovendo la cultura della pace. Della pace concreta però, non fatta di ipocrisie e parole, di manifestazioni in piazza fini a se stesse, utili ai politicanti. La pace da cercare e trovare nella Natura, negli scenari alpini che la montagna ancora sa donare: “i monti sentono chi li ama e regalano così tutto il loro incanto” dice il poeta.

Ed ecco perché l’accostamento poetico, di grande impatto semantico, tra Mario e la “*stuan-tofe*”. Rigoni Stern con la sua opera diviene “fonte battesimale” e la metafora acquista maggior forza quando, a chiosa di questo terzo verso, compare il vocabolo anagrammato “*suntan*” (peccato), ad opporsi all’iniziale “*stuan*” (lavabo dell’acqua santa).

Le opere di Mario narrano al mondo l’inutilità e la disumana

aridità della guerra. “Con un continuo discorso etico presente il nostro autore ci offre già un antidoto contro i veleni di oggi. Egli ci ha insegnato come vada giudicata la guerra dai suoi effetti e dalle sue effimere cause e quanto sia umanamente scandalosa” (Folco Portinari).

Rigoni Stern dall’altopiano parla al mondo, dal balcone naturale di Asiago, teatro della Grande Guerra invoca la pace, egli, un sopravvissuto della ritirata di Russia, di Nikolajewka, della II^a Guerra Mondiale. Un “unicum” storico a tutela della fraternità dei popoli, tutto racchiuso nel microcosmo asiaghese.

Gli ultimi due versi del componimento frenano la corsa euforica del poeta tra betulle e larici, tra fonti battesimali e peccati, tra i poli della vita di Rigoni Stern e quelli dell’umanità: tra pace e guerra.

“Belt” (mondo, ma anche e soprattutto firmamento) isolato a inizio verso dal punto e separato da “Stern” (stella, ma anche palese richiamo a Mario Rigoni). Attorno a questo verso si concentra il significato profondissimo di tutta la poesia. Questo verso che quasi ferma la lettura, con le sue consonanti dentali “t”, “st”, “lt”, “ff” tutte ravvicinate, e con quel segno di interpunzione profondo, segna il passo della “marcia poetica”.

Quello “Stern”, che è “stella” e che è richiamo vivissimo al nostro sergente degli alpini, compie una azione che non ha precedenti e che scioglie (nel vero senso del termine) il brano poetico; ma non solo: “infriasiat” (sgela) incredibilmente il torpore del silenzio, “sgela” lo stesso “gadenk ‘un snea” che ha imprigionato il Mario Rigoni Stern rientrato a casa dalla guerra e dalla prigionia del lager, “sgela” la memoria e le anime dei morti, “sgela” il mondo e i peccati del mondo (poco prima citati) dal congelamento della pace, per troppi anni accantonata e ibernata dalla politica internazionale.

Ne “Il sergente della neve” le stelle che aiutarono il nostro benamato sottufficiale ad orientarsi per trovare la via di casa nella glaciale steppa russa vengono sempre indicate come causa di freddo siberiano e di dolore interiore oltre che fisico. Stelle come strali nel cuore degli sbandati nostri soldati nella ritirata di Russia. Ovunque, in montagna d’inverno, una nottata stellata provoca la formazione del ghiaccio più ostinato e penetrante, ma qui la nostra “stern” diventa protagonista di un ossimoro tutto particolare: essa “infriasiat” (sgela) ed unita al conclusivo, fortissimo “Gadenk ‘un snea” riesce ancor più nel suo intento.

Il *climax ascendente* col quale culmina il componimento vede un “Gadenk ‘un snea” appena accennato nell’immagine dipinta di bianco della prima strofa; poi solitario, ermetico, statico e accostato a lenzuola di neve nella seconda; vivo nella terza e infine addirittura fiammeggiante nella quarta strofa. Il termine finale di tutta la poesia è infatti un verbo di forma finita, utilizzato all’indicativo presente, alla terza persona singolare, ad indicare con precisione una vera e propria azione compiuta e scaturita dal ricordo di neve: il ricordo “Loekat” (fiammeggia), con un termine cimbro che non può non richiamare e quasi anagrammare il precedente “Lentak”. Il gelo di tutta la poesia, che accompagna verso dopo verso il cammino del poeta e della vita di Mario Rigoni Stern, si tramuta con estrema forza in una esplosione di calore umano e immenso, frutto di quello Stern a noi così caro. All’umanità intera così caro!

Ermanno Baldo

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

(ermanno.baldo@apss.tn.it)

CFDB ... PER TUTTI

www.inetflow.it/CFDB

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).

The screenshot shows the CFDB FINDER search results for 'Pseudomonas aeruginosa'. The search criteria are: Condition/Disease/Complication: Pseudomonas aeruginosa; General class of intervention: pharmacological_int; Category of intervention: Anti-Bacterial Agent; Specific intervention: Inhalation OR nebul; Mode of Administration: Inhalation OR nebul. The results table shows 109 documents found, with columns for ID/AUT, Type, Title, and SO. The table lists various studies, including Cochrane Reviews, DARE reviews, HTA reports, and RCTs, all related to the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infections in people with cystic fibrosis.

ID/AUT	Type	Title	SO
CD001021 2011 - updated: 31 JAN 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 Hewer Simon C	Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review	Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis	Langton Hewer 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
DARE-12013020675 2013 Mac L	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: a systematic review of randomised controlled trials	Expert Opin Pharmacother. 2013 Jun;14(9):1135-49. Epub 2013 Apr 16.
DARE-12013068779 2013 Tappenden P	Other Reviews - DARE Review	Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: a 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 Pseudomonas infections in cystic fibrosis	Journal of Cystic Fibrosis YR-2012; VL: 11 NO: 5 PG: 419-426
DARE-11996000772 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	Colistimethate 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!!**

The screenshot shows the detailed view of a study. The title is 'Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis' by Langton Hewer SC, Smyth AR. The study is a Cochrane Review. The criteria for inclusion in the review or study design are: 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. The list of included studies includes Gibson 2003, Proesmans 2008, Valerius 1991, and Wiesemann 1998. The participants are 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. The interventions are inhaled tobramycin, oral ciprofloxacin and inhaled colistin. The outcome measures are adverse events, change in modified Shwachmann score from baseline, positive respiratory culture for P. aeruginosa, and positive respiratory culture for P. aeruginosa. The main results are that the search identified 25 trials, four of which were eligible for inclusion. 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. The authors' conclusions are that 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.

