

Orizzonti

FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Casi Clinici

- Caso clinico n. 24: *Tattare sempre e come M. abscessus?*

Iconografia

- *Pectus excavatum e fibrosi cistica: correzione chirurgica?*

Caleidoscopio

- *CFQ-R and referral for lung transplantation*
- *CFQ-R and minimal clinical important difference*



I-neb

Adaptive Aerosol Delivery

IL NEBULIZZATORE INTELLIGENTE¹



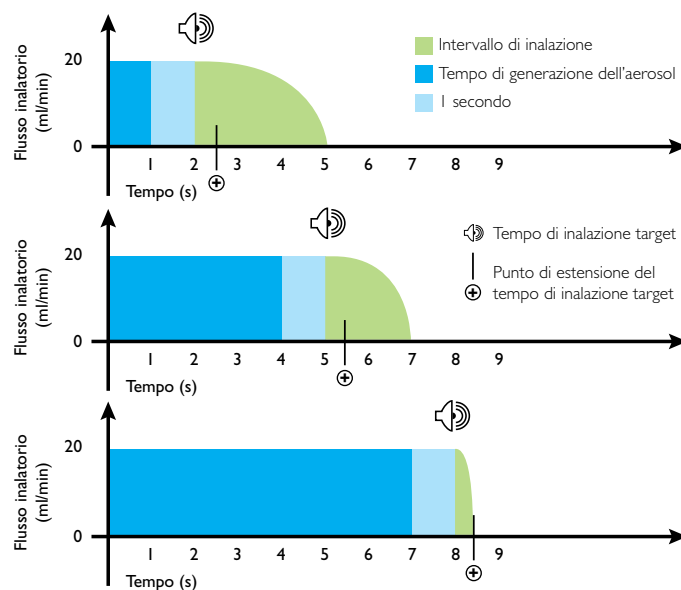
Una tecnologia sempre più all'avanguardia!

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 boccaglio **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 adaptative 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, "Bambine bretoni che danzano" (1889), di Paul Gauguin (1848-1903) (esposto alla National Gallery of Art, Washington DC)

EDITORIALE Pag. 2

E' tempo di Auguri...

C. Braggion, Redazione di Orizzonti FC

Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica: passato e...futuro

G. Mastella, Direttore scientifico della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica

2014-2016, bilancio di tre anni di gestione di SIFC

C. Castellani, past president della SIFC

OPINIONI Pag. 7

A cura di A. Macchiaroli

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

CENTRI A CONFRONTO Pag. 9

L'esperienza del trapianto bipolmonare

- F. Battistini, M. Ambroni, C. Grosso, S. Brighi, C. Antonini – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Emilia Romagna, Cesena

- L. Zito, M. Boffini, A. Casale, I. Esposito, M. Goia, A. Veljkovic, M. Castello, M. Rinaldi, Elisabetta Bignamini – CRR per la Fibrosi Cistica del Piemonte-Valle d'Aosta, Sezione Pediatrica e Centro Trapianti Polmonare, Torino

- E. Montemiro, F. Majo, F. Alghisi, S. Bella, V. Lucidi, F. Parisi, M. Di Nardo – CRR per la Fibrosi Cistica, Centro Trapianti e Centro ECMO, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

- F. Longo, E. Teopompi, G. Pisi – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Emilia-Romagna, Parma

SAPER FARE Pag. 20

A cura di S. Volpi

Inalatori pressurizzati pre-dosati (pMDI) con camera spaziatrice

E. Saloni, C. Cazzaroli, S. Dal Prà – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Verona

CASI CLINICI Pag. 24

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 24: Trattare sempre e come M. abscessus?

F. Majo, L. Cristiani, V. Lucidi – Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

ICONOGRAFIA Pag. 26

A cura di R. Casciaro

Pectus excavatum e fibrosi cistica: correzione chirurgica?

F. Cresta – Centro Reg. di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Liguria, Ospedale Pediatrico Gaslini, Genova

BIOETICA Pag. 27

A cura di P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: la storia di Beatrice

Una dietista, una fisioterapista, due infermieri, tre medici, due psicologi di un Centro FC italiano raccontano

NARRAZIONE E MEDICINA Pag. 36

A cura di C. Risso

Il pentolino di Antonino

L. Franceschini, SS per la Fibrosi Cistica e U.O. di Pediatria, Rovereto

CALEIDOSCOPIO Pag. 38

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

MEDICINA DELLE EVIDENZE Pag. 43

A cura di G. Vieni

Integrazione tra studi randomizzati e comparativi di effectiveness e la cura dei pazienti

NOVITÀ DALLA SIFC Pag. 46

News dal Congresso Nazionale della SIFC: focus sull'adulto, ma non solo

B. Messoro, C. Biglia, CRR per la Fibrosi Cistica, Sezione Adulti, Ospedale S. Luigi, Orbassano (TO)

WWW.FC Pag. 48

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTE Pag. 51

Miti che non moriranno e falsi miti in medicina

M. Conese, Università di Foggia

Vi dono una poesia.... ("Allenamento con te" di Mariangela Gualtieri)

E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale

Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratcliff

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

E' tempo di Auguri...

E' tempo di Auguri per le Festività e di riflessioni sull'anno che sta per finire e quello che tra pochi giorni inizierà. Auguri a tutti coloro che contribuiscono alla Redazione di Orizzonti FC e a tutti coloro che hanno inviato i loro contributi! La rivista è cresciuta nel tempo e diverse idee nuove sono sul tappeto, pronte per essere realizzate. Occorre mettere le basi per un sostegno stabile nel tempo alla rivista, per una sua struttura organica, più robusta e partecipe nel suo percorso di "ascolto" della comunità FC italiana.

Auguri ai soci e al nuovo Direttivo della SIFC! Auguri ai volontari e ai dirigenti della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica e della LIFC! Auguri agli operatori dei Centri FC e ai ricercatori italiani! Auguri ai pazienti e ai loro familiari!

Il Past President della SIFC ed il Direttore Scientifico della FFC propongono nei loro editoriali pubblicati su questo numero un consuntivo degli anni trascorsi e delle riflessioni sul futuro. Vi si può leggere molto interesse e passione per l'attività svolta ma anche il desiderio di mettere in comune idee e la volontà di migliorare, il desiderio di trovare momenti di sintesi, di collaborazione fattiva tra le organizzazioni onlus italiane. Mi auguro che il 2017 possa portare dei passi concreti in questa direzione: come valorizzare i punti di forza per superare le fragilità di ciascuna?

Orizzonti FC proverà a fare la sua parte, raccogliendo nel 2017 interventi e proposte che vadano in questa direzione, anche guardando a come si sono mosse e si stanno muovendo le realtà associative in altri paesi europei. Il nostro futuro non è solo promozione e sostegno della ricerca per la fibrosi cistica; è continuità e miglioramento dell'attività del Registro di patologia; è formazione di "forze" vecchie e nuove per la cura della malattia, per la sua prevenzione, per la ricerca di base e per la ricerca clinica; è stabilire una "rete" di strutture di assistenza e di ricerca, dove l'autoreferenzialità sia definitivamente sostituita da trasparenza, "accountability" e disponibilità al confronto e alla "peer review". Questa complessità rappresenta il terreno di confronto e di iniziativa di SIFC, LIFC e FFC: se ci guardiamo alle spalle è riconoscibile la volontà di identificare gli specifici obiettivi e la propria autonomia ed un progresso nel perseguirli. L'augurio di molti di noi è che da domani questi tre attori principali identifichino le modalità e le sedi per un confronto ed una integrazione permanenti.

Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC





Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica: passato e...futuro

L'ottimo direttore di Orizzonti FC mi ha chiesto di scrivere un profilo dell'attività di ricerca della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC). Ho accettato volentieri perché questa era un'occasione per mettere in comune con la Comunità medico-scientifica italiana interessata alla fibrosi cistica (FC) il senso di un'organizzazione che mira a coinvolgere le competenze nazionali sull'obiettivo di innovare le cure alle persone con FC.

Dirò innanzitutto come nacque questa iniziativa. Parti da una esperienza maturata per lungo tempo in un ospedale pediatrico fin dagli ultimi anni '50, con malati, famigliari, operatori sanitari e alcuni ricercatori. L'idea guida di quell'esperienza fu la combinazione tra la presa in carico complessiva di malato e famiglia e la formazione a sviluppare conoscenza e aggiornamento continuo sui temi che supportavano le cure nonché ad elaborare l'esperienza di cura in chiave scientifica. In coerenza, quel reparto si dotò anche di alcune strutture laboratoristiche strettamente connesse con l'attività assistenziale, nell'intento di contribuire, pur nel loro limite, ad accumulare sapere comune e migliorare le cure. L'impulso ad entrare più decisamente nel mondo della ricerca FC ebbe un momento centrale nell'organizzazione di un incontro internazionale a Verona nel 1987, cui parteciparono i principali attori della gara alla clonazione del gene CFTR, che si concluse poi nel 1989, unitamente agli scienziati molto attivi nello studio dei meccanismi fisiopatologici della malattia. La scoperta del 1989 aprì la strada ad una nuova era di ricerca, dei cui frutti abbiamo goduto presto sul piano diagnostico e preventivo ed oggi su quello terapeutico.

Realizzammo peraltro che il mondo scientifico italiano non si era ancora coinvolto in quell'ambito di ricerca o lo aveva fatto assai marginalmente. Da questo crebbe l'idea che fosse possibile reclutare le risorse tecnico-scientifiche italiane intorno ai filoni di ricerca FC che stavano emergendo, sapendo che si poteva già contare su competenze eccellenti nei campi della genetica, della biologia molecolare, della microbiologia e dell'infiammologia. E ci si poneva anche il problema di come sollecitare la ricerca clinica oltre l'ambito prevalentemente descrittivo delle iniziative locali. Si arrivò così alla seconda metà degli anni '90 convincendoci che valesse la pena tentare l'impresa purchè si trovassero alleati e risorse. E' nel gennaio 1997 che nasce così la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, per iniziativa combinata di un gruppo di medici, familiari di persone con FC, amministratori ospedalieri e dirigenti del mondo economico. Il primo obiettivo fu quello di mettere insieme risorse economiche per avviare il programma. In questo trovammo presto il supporto generoso di famiglie di malati con cui avevamo condiviso ansie e speranze.

Il programma fu avviato nel 2002, con l'obiettivo di costruire una rete di ricerca italiana sulla fibrosi cistica, aperta a collaborazioni straniere, reclutando laboratori, istituti di ricerca e centri clinici, con la gestione scientifica attuata da un comitato composto da scienziati indipendenti con esperienza nelle diverse discipline che sono alla base di quest'area di ricerca. La risposta di laboratori e dipartimenti di ricerca biomedica fu entusiasta e progressivamente crescente come fu crescente l'interazione tra ricercatori e competenze di ricerca. I centri clinici risposero molto più debolmente ed

ancor oggi questo costituisce un problema nel programma di sviluppo integrato della rete. Oggi possiamo contare su una rete di circa 200 laboratori e gruppi di ricerca che ha messo insieme nel tempo oltre 600 ricercatori. La strategia adottata è stata quella di sollecitare, con adeguati bandi annuali, proposte di ricerca che sarebbero state valutate dal Comitato scientifico con la collaborazione di revisori internazionali secondo il metodo del *peer review*. Dal 2002 ad oggi sono stati selezionati 313 progetti, che hanno prodotto quasi 500 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali e oltre 650 presentazioni congressuali. Il programma è stato supportato dalla Fondazione con oltre 22 milioni di euro e con l'assegnazione di circa 400 borse di studio a giovani ricercatori.

Le linee di ricerca sviluppate hanno spaziato su: fisiopatologia del difetto di base orientata allo sviluppo di terapie del difetto; studi di genetica molecolare e sue strategie applicative; meccanismi dell'infezione e dell'infiammazione polmonare; biologia degli agenti infettivi mirata all'identificazione di target e di farmaci antibatterici innovativi. In ciascuna di queste aree si sono ottenuti alcuni risultati rilevanti e apprezzati dal mondo scientifico, che meriterebbe descrivere in altro contesto. E' stato aperto lo spazio a proposte di ricerca clinica ed epidemiologica, finalizzata soprattutto all'ottimizzazione degli interventi diagnostici e terapeutici tradizionali, anche attraverso la valutazione sistematica degli eventi clinici e delle strategie terapeutiche: in tal senso fu anche dato inizialmente supporto agli strumenti necessari al registro nazionale dei malati. Le proposte cliniche nel programma di rete FFC sono state finora alquanto limitate e spesso hanno sortito deboli valutazioni da parte degli esperti. A supporto di quest'area, la Fondazione organizzò inizialmente tre corsi residenziali di durata annuale di formazione alla ricerca clinica ed epidemiologica. Quello che auspicavamo era la crescita di attitudini alla ricerca clinica indipendente da un lato e, dall'altro, lo sviluppo di una non facile interazione tra ricercatori di base e clinici. Crediamo infatti che la ricerca di base non possa prescindere dal confronto con le istanze della clinica e che i clinici non possano ritenere loro estranea la ricerca biomedica sperimentale. Pensiamo che l'impostazione di un progetto di ricerca, sia di base che clinica, debba vedere attorno ad un tavolo i biologi e i clinici nel momento di concepire un disegno di studio e che sia diminutivo il ruolo dei clinici limitato solo a fornire al ricercatore materiale biologico e dati clinici di archivio. Oltretutto non è raro osservare nelle pur eccellenti proposte di ricerca di base un difetto di conoscenza della problematica complessiva della fibrosi cistica, anche perché parecchi dei ricercatori di base sono relativamente nuovi ad essa ed anche in questo i medici coinvolti in pieno nella complessità della malattia potrebbero essere di forte supporto. C'è parecchia strada da fare in questa direzione: è un problema culturale ma anche di risorse umane in grado di combinare gli impegni assistenziali con quelli di ricerca. E del resto, questo ha anche molto a che fare con il bisogno di una ricerca tesa allo sbocco traslazionale, cioè orientato in definitiva verso le applicazioni cliniche. Questa è una forte indicazione contenuta nei bandi di ricerca della Fondazione, e forse una diversa e più consapevole

aggregazione di risorse umane, laboratoristiche e cliniche, rappresenta una strada da percorrere convintamente in futuro.

Nella storia di questa iniziativa merita considerazione il significato della rete italiana di Volontari che hanno recepito la mozione della Fondazione, creando una crescente rete di supporto alla rete di ricerca. Sono circa 10 mila i Volontari che si sono attivati in questi anni, organizzati in circa 150 Delegazioni o gruppi di sostegno distribuiti sull'intero territorio nazionale. Essi sono stati la voce indispensabile per diffondere ovunque attenzione ai problemi della malattia e sono stati il motore della gran parte della raccolta di fondi per la ricerca. La Fondazione è fortemente impegnata a dare loro supporto organizzativo, informativo e motivazionale, in un rapporto empatico che implica quotidianamente anche farsi carico delle loro ansie, difficoltà ed aspettative: sono per la maggior parte persone malate, famigliari e loro amici, che affidano ad una organizzazione di ricerca le loro speranze. E qui si inserisce un ruolo non secondario della Fondazione, che è quello di divulgare le conoscenze e di farlo in chiave di comunicazione popolare attraverso i suoi canali: sito web, newsletter elettronica, posta elettronica, interventi radio e TV, bollettini ed altro materiale stampato. C'è sempre in quest'attività il difficile compito di trasmettere il senso della ricerca scientifica, le sue potenzialità, i suoi traguardi ma anche le sue difficoltà ed i suoi limiti, con la preoccupazione di riportare a terra il mito della scienza, perché spesso l'attesa delle persone malate nei confronti della scienza ha quasi inevitabilmente una componente mitica.

Infine, vorrei accennare al panorama delle realtà italiane, oltre FFC, che in diversa misura e con ruoli diversi sono impegnate nell'assistere e nel dare prospettiva al destino delle persone con fibrosi cistica, focalizzandomi particolarmente sul risvolto relativo alla ricerca. Ci sono i centri di cura, che sono non solo il luogo in cui le persone malate trovano risposte al bisogno di contenere le conseguenze della malattia ed il peso che queste comportano, ma sono anche l'ambito naturale in cui nascono i bisogni di ricerca e crescono le risposte che la ricerca può dare. C'è un'organizzazione, la Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC) che riunisce e coordina le associazioni o sezioni regionali impegnate in iniziative di volontariato, soprattutto a sostegno delle attività assistenziali dei centri di cura, ma anche in attività di stimolo a provvedimenti legislativi

e sociali per i malati e le strutture che li curano. C'è la Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC), con le sue commissioni di area e i gruppi di lavoro, composta da medici ed altri operatori sanitari e tecnici dei centri di cura e in parte da ricercatori: ha finalità polyvalenti, ma quelle predominanti e di buona qualità riguardano la formazione all'assistenza e alla ricerca clinica, l'elaborazione di linee guida e standard di cura, con l'obiettivo di migliorare la qualità di prestazione dei centri in rapporto anche con la sanità territoriale. C'è un'organizzazione per il registro nazionale di malattia che vede l'interazione tra Centri FC, SIFC e Istituto Superiore di Sanità: c'è consapevolezza che il registro è strumento fondamentale a supporto della ricerca epidemiologica e delle strategie di politica sanitaria. E vi sono infine il Ministero della Salute e le Autorità regionali, cui spetterebbero le politiche di indirizzo sanitario e di ricerca in questo campo, coerentemente con la legge 548/93, e cui spetta comunque la gestione delle risorse messe a disposizione dalla stessa legge per queste finalità.

Ci si sta chiedendo quale razionale coordinamento esista tra queste realtà. La tentazione è quella di dire che non esiste un coordinamento e che ciascuna procede secondo proprie direttrici, che solo marginalmente e occasionalmente si incrociano. Per quanto riguarda la ricerca, sappiamo che le risorse dello Stato, quando vengono assegnate (teoricamente quasi 2 milioni di euro l'anno) sono disperse a pioggia alle Regioni e nessuno sa ricostruire come le singole Regioni le utilizzino. E' un esempio tipico della nostrana tendenza a sprecare le potenzialità che pure la legislazione aveva intelligentemente creato e che potrebbero invece aggregarsi con altre per un supporto più efficiente alle strategie di ricerca. Ci sarà modo di costruire interazioni efficaci tra gli attori, pur volenterosi e appassionati, di questa caleidoscopica e frammentata realtà impegnata per un destino migliore delle persone con fibrosi cistica? Questa Fondazione sta tentando di farlo soprattutto nell'ambito "accademico" ma è disponibile a confrontarsi con chiunque pensa che vi siano affinità da coltivare e potenziare insieme.

Gianni Mastella - Direttore Scientifico, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
(gianni.mastella@ospedaleuniverona.it)



2014-2016, BILANCIO DI TRE ANNI DI GESTIONE DI SIFC

Il XII Congresso SIFC ha visto l'elezione di un nuovo direttivo e la conclusione dell'attività di quello precedente. È quindi tempo di bilanci, anche per comprendere quanto di quello che ci si proponeva nel programma presentato tre anni fa si è effettivamente potuto realizzare. Di seguito ho cercato di esaminare, spero in maniera critica, i traguardi raggiunti, solo avvicinati, od anche mancati. Per alcuni argomenti ho elencato azioni o iniziative che può valere la pena considerare nei prossimi anni, suggerimenti che chi guiderà la Società potrà considerare se fare propri in base a scelte di priorità e di disponibilità di mezzi.

Assistenza agli adulti con fibrosi cistica

Cosa proponevamo

La popolazione adulta con fibrosi cistica continua ad aumentare e sembra complessivamente carente una pianificazione adeguata per lo sviluppo della loro assistenza. SIFC può contribuire a fornire strumenti da utilizzare nel contesto nazionale e nelle realtà locali tramite un tavolo di lavoro condiviso con chi rappresenta i pazienti e che utilizzi l'esperienza del progetto accreditamento. Va cercata un'intesa su quali infrastrutture e risorse, e con che formazione e competenze, sia necessario prevedere per fornire assistenza qualificata ai malati adulti.

Cosa è stato fatto

La Commissione Adulti ha elaborato due questionari, per i Centri e per i pazienti, per fotografare la "condizione adulta". Diciotto Centri, che cumulativamente seguono 3904 malati, e 914 pazienti adulti hanno contribuito all'indagine. I risultati commentati di questa analisi ed una proposta sulle direttrici da seguire nel prossimo futuro sono stati raccolti in un "libro bianco" distribuito a tutti i soci.

Trapianti

Cosa proponevamo

Alcuni punti critici correlati al trapianto sono: 1) le liste d'attesa ancora lunghe rispetto ad altri paesi europei, con un uso del meccanismo di urgenza da valutare in termini di efficacia complessiva del sistema trapianti; 2) la presa in carico del paziente trapiantato, non raramente parzialmente o anche totalmente delegata ai Centri FC, che spesso non ne hanno la competenza. Il ruolo della commissione trapianti è cruciale, sia per fornire un costante aggiornamento epidemiologico che per monitorare gli aspetti più critici. SIFC può prendersi carico di alcuni aspetti formativi, ma problematiche più complesse come la maggior disponibilità di donatori e di organi andrebbe affrontata in un contesto di collaborazione con LIFC e Centro Nazionale Trapianti.

Cosa è stato fatto

La Commissione trapianti ha organizzato sessioni congressuali annuali, anche con aggiornamenti epidemiologici sulla casistica dei centri trapianti.

Screening neonatale

Cosa proponevamo

Si sottolineava l'importanza di sostenere le richieste

dei Centri nelle regioni ancora senza screening neonatale (in collaborazione con LIFC) e di cercare di raggiungere un consenso italiano sulla buona pratica, anche facendo riferimento a raccomandazioni e strumenti internazionali.

Cosa è stato fatto

SIFC ha sostenuto con partecipazione a incontri locali le richieste di implementazione di screening neonatale per fibrosi cistica. Non si è invece riusciti a lavorare su protocolli condivisi, in parte anche per l'assenza di un modello internazionalmente condiviso.

Progetto accreditamento

Cosa proponevamo

Pieno supporto alla prosecuzione dell'iniziativa.

Cosa è stato fatto

SIFC ha condiviso con LIFC le spese dell'iniziativa. Il numero di nuove visite ed accreditamenti è stato modesto, è in corso una rivalutazione delle modalità organizzative.

Congressi, "Orizzonti", sito web

Cosa proponevamo

I congressi e la rivista "Orizzonti" forniscono un contributo importante e consolidato e meritano investimenti che ne consentano la continuità. Da esplorare le possibilità dell'uso del sito web SIFC per progetti di formazione a distanza, per dare maggiore visibilità al lavoro svolto e alle proposte di lavoro dei gruppi e delle commissioni, e per offrire l'opportunità a tutti i soci di un aggiornamento costante delle iniziative in corso e future e di una maggiore partecipazione alle attività della Società.

Cosa è stato fatto

I costi di iscrizione per i congressi ed i meeting di primavera sono stati mantenuti invariati. È stata garantita per "Orizzonti" la pubblicazione di tre numeri all'anno e la loro ampia distribuzione. Il sito web è stato completamente rinnovato, viene costantemente aggiornato ed è collegato a corsi di formazione a distanza. Pagine riservate possono essere usate da commissioni e gruppi di lavoro. Al suo interno sono presenti opportunità per forum di discussione e per discussione di casi clinici, che sono stati però poco utilizzati. Va incentivato un uso più attivo di questa risorsa.

Relazioni con altre Società

Cosa proponevamo

Costituire o mantenere rapporti con altre società scientifiche italiane.

Cosa è stato fatto

Obiettivo raggiunto in alcuni casi (Società Italiana di Pneumologia), non in altri (Società Italiana di Pediatria). Rimangono da incentivare i rapporti con Società più piccole ma con più specifica attinenza alle tematiche di interesse per SIFC.

Corsi formazione

Cosa proponevamo

Corsi annuali per la formazione all'assistenza: a) al paziente



adulto; b) al lattante diagnosticato con screening neonatale.

Cosa è stato fatto

Il corso per l'assistenza al paziente adulto non è stato realizzato. Si è creato un corso FAD su "La presa in carico del bambino con fibrosi cistica", che è stato molto utilizzato: a fine Ottobre 2016 avevano partecipato 3581 utenti.

Sono stati organizzati due corsi residenziali, uno sulla ricerca clinica e l'altro per giovani investigatori (vedere oltre).

Ipacor

Cosa proponevamo

Continuare a supportare il gruppo che si è costituito nel corso *ad hoc* svolto nel precedente triennio, perché possa proporre studi clinici (e non solo clinici) che coinvolgano il maggior numero possibile di Centri. SIFC non potrà sostenere autonomamente progetti di ricerca, ma si farà parte attiva nella ricerca di finanziamenti e collaborazioni in grado di sostenerli.

Cosa è stato fatto

Il gruppo ha proseguito la sua attività, con incontri periodici supportati economicamente dalla Società e da un grant, a cui ha partecipato e che ha vinto. E' in fase di finalizzazione un progetto di ricerca per cui andranno identificati enti finanziatori.

Interazione clinici/ricercatori

Cosa proponevamo

Creare aree di contatto tra clinici e ricercatori di base, sia tramite il sito web di SIFC, sia supportando incontri dedicati ad aggiornamento e progettualità.

Cosa è stato fatto

Organizzati due "Young Investigators Meeting" residenziali, con buona affluenza (circa 30 partecipanti per corso). Carente la partecipazione di ricercatori clinici e quindi la possibilità d'interazione tra le due professionalità.

Ricerca clinica a rete

Cosa proponevamo

SIFC può contribuire alla creazione di network di ricerca valutandone la fattibilità e fornendo strumenti di formazione.

Cosa è stato fatto

Organizzati due corsi residenziali, il primo anno con tre moduli, il secondo con uno. Corso FAD "La ricerca clinica in fibrosi cistica: teoria e pratica per una migliore gestione": 1087 partecipanti a fine Ottobre 2016.

RIFC e coordinamento direttori Centri

Cosa proponevamo

RIFC e coordinamento direttori condividono con SIFC un legame molto stretto. Questo rapporto resta privilegiato, con una trasmissione d'informazioni continua e fluida.

Cosa è stato fatto

SIFC ha partecipato alla stesura di un nuovo protocollo di governance di RIFC, che prevede la presenza di un membro scelto dalla Società nel comitato scientifico e in quello tecnico del registro. SIFC cofinanzia RIFC insieme a LIFC. SIFC si impegna ad ospitare le riunioni del coordinamento direttori Centri nel meeting di primavera e nel congresso annuale, ed

il suo presidente acquisisce il diritto a parteciparvi.

Coordinamento attività pro FC

Cosa proponevamo

Registro Italiano Fibrosi Cistica, Coordinamento dei direttori dei centri, Lega Italiana Fibrosi Cistica e Fondazione per la ricerca in Fibrosi Cistica hanno proprie peculiarità ed obiettivi, ma possono collaborare su molti aspetti. Sarebbe importante dare una veste formale ad un consorzio di tutti questi gruppi, che definisca le rispettive caratteristiche e competenze, ma che crei una massa critica in grado di intervenire negli eventuali momenti di crisi e che condivida priorità cliniche e piano di sviluppo della ricerca in Italia.

Cosa è stato fatto

Società, Lega e Fondazione hanno collaborato per salvaguardare la legge 548/93 ed hanno creato un contatto con il Ministero della Salute, anche con colloqui con il ministro. Resta ancora da raggiungere una formalizzazione di questa collaborazione.

Commissioni e gruppi di lavoro

Cosa proponevamo

Allocare piccole somme ad alcuni gruppi di studio per facilitarne i contatti e renderne più visibili i risultati.

Cosa è stato fatto

Supportate riunioni di gruppi di studio: microbiologia, trapianti, aderenza, Ipacor.

Finanziamento Società

Cosa proponevamo

Proseguire nella politica di raccolta attiva di grant o donazioni da parte principalmente dell'industria.

Cosa è stato fatto

Raccolti 200.000 euro.

Vale la pena ricordare oltre ai risultati connessi al programma del direttivo:

- Un'indagine Delphi sull'uso di Orkambi;
- Uno studio osservazionale indipendente sui risultati di Orkambi nei Centri italiani (in corso);
- La costituzione di un nuovo gruppo di lavoro (Medicina Narrativa);
- Organizzati tre meeting di primavera e tre congressi nazionali.

Sono questi pochi spunti di riflessione, che potranno forse aiutare chi li legge a formulare una valutazione personale sull'operato di questo triennio.

Mi piace infine concludere ringraziando commissioni, gruppi di lavoro e gruppi professionali, con un pensiero particolare per i compagni di direttivo, Laura Minicucci vicepresidente, Natalia Cirilli segretario, Diletta Innocenti, Fabio Majo, Anna Oneta, Valeria Raia e Donatello Salvatore. Senza di loro nulla di quanto è stato raggiunto sarebbe stato possibile. Sono certo che il prossimo direttivo, con il supporto di tutti i soci, potrà portare a termine tre anni di proficue attività.

Carlo Castellani, past president SIFC
(carlo.castellani@ospedaleuniverona.it)



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. Dal 2014 abbiamo raccolto interventi dai Centri o Servizi di Supporto di Treviso, Verona, Campobasso, Torino, Genova e Cerignola. Ci è sembrato utile concludere con una nostra sintesi delle opinioni espresse, un contributo che idealmente si affianca al "Libro Bianco", prodotto in questo triennio dalla Commissione Adulti.

Negli ultimi anni i miglioramenti nella diagnosi e nelle cure della Fibrosi Cistica (FC) hanno portato ad un marcato incremento dell'aspettativa di vita e pertanto essa ha perso il suo carattere di malattia pediatrica grave e mortale, ed è diventata una malattia cronica dell'adulto. Il sopraggiungere di problematiche legate all'insorgenza di complicanze tipiche dell'adulto, nonché di bisogni legati all'età, quali la pianificazione familiare, le scelte procreative, l'inserimento nel mondo del lavoro, il raggiungimento dell'indipendenza e autonomia, fanno sentire sempre più forte il bisogno di una transizione da una struttura di assistenza pediatrica a una dell'adulto.

Particolare attenzione deve essere posta pertanto sia nei confronti del paziente sia della famiglia, per meglio identificare ed ottimizzare i bisogni e le aspettative di entrambi. Riportiamo perciò una sintesi di alcuni commenti dei pazienti FC e dei loro familiari, nel tentativo di mettere in luce le opinioni comuni e quelli divergenti.

Gli adulti

Dalla maggior parte dei pazienti in cura presso i Centri Italiani FC è emersa, in primo luogo, "una grande soddisfazione per la preparazione e la competenza di medici e infermieri" e per l'amorevolezza delle cure: "per me medici e infermieri sono come una grande famiglia". Tuttavia, poiché con l'avanzare dell'età i bisogni del malato FC cambiano, si sente l'esigenza di un centro dedicato agli adulti. Scrive un paziente adulto: "la struttura di riferimento che mi segue non ha mai peccato verso le mie esigenze di paziente ma con il passare degli anni la ricerca della figura di un medico specialista per l'adulto è diventata fondamentale". E ancora: "un medico non specialista per l'adulto non credo possa essere in grado di cogliere in tempo le avvisaglie di una malattia che avanza in modo inesorabile". L'idea che accomuna i pazienti è pertanto l'istituzione di un centro per adulti che mantenga però una continuità con quello

pediatrico, possibilmente nella stessa struttura ospedaliera, "in ambienti separati ma cooperanti", attraverso una stretta collaborazione tra i pediatri e gli adultologi.

La struttura ideale la descrivono in modo dettagliato due fratelli adulti entrambi affetti: "dovrebbe essere disposta su due piani, con un ingresso senza scale o con una rampa per disabili così da facilitare quei pazienti che faticano a fare sforzi: al piano terra il Day Hospital con la sala prelievi, la stanza per i colloqui, gli studi per le visite mediche e gli spazi per la fisioterapia e la spirometria; il secondo piano destinato invece ai ricoveri". "Bisognerebbe inoltre integrare i pediatri FC con medici già preparati ad affrontare la patologia nel paziente adulto", creando una rete di specialisti, quali il diabetologo, il ginecologo, l'andrologo, il reumatologo, etc., che andrebbero, però, adeguatamente formati ad affrontare tali problematiche in un paziente ancora più problematico come quello affetto da Fibrosi Cistica. Questo permetterebbe di gestire, tramite una vera "osmosi di competenze", le tematiche che riguardano più da vicino la sfera degli adulti.

Secondo il parere dei pazienti FC, la giustificazione alla possibilità di avere un unico centro potrebbe essere da un lato la scarsità del personale e dei posti letto, dall'altro il bisogno di spazi propri e camere di degenza riservate. Infatti "le problematiche dell'adulto investono settori della vita privata dove il rispetto della privacy" è necessario. Inoltre "sarebbe importante tutelare i bambini ed i loro familiari da un quadro di maggiore gravità di malattia quale è spesso quello dell'adulto".

Qualora fosse realizzabile, il passaggio dalla struttura pediatrica a quella adulta dovrebbe avvenire gradualmente, "nel rispetto dei tempi e delle volontà di ogni singolo paziente". È indispensabile pertanto l'intervento di professionisti quali lo psicologo e l'assistente sociale per comprendere pienamente i bisogni del paziente e accompagnarlo in questo passaggio che il più delle volte si rivela difficile e doloroso.

I familiari

In accordo con le opinioni dei pazienti, anche i familiari immaginano una realtà in cui esistano un centro FC pediatrico e uno per gli adulti oppure un unico centro con spazi dedicati, sia ambulatoriali sia di ricovero, ma separati, dove però esista sempre e comunque, una stretta collaborazione tra i pediatri e gli adultologi, *“al fine di non disperdere una rete di competenze e di conoscenza, venutasi a creare nel tempo, per ogni singolo paziente, garantendo così ad ognuno dei pazienti e alle famiglie livelli di assistenza migliori per l'età”*.

Di fondamentale importanza è certamente la presenza delle diverse figure specialistiche che collaborino tra di loro a formare *“un unico grande organismo”*. I genitori ritengono necessaria la separazione delle due strutture soprattutto per i centri che accolgono un grande numero di pazienti. Ciononostante per alcuni il team che ha in cura il paziente adulto dovrebbe essere lo stesso che lo ha seguito in età pediatrica, perché il rapporto che si instaura con il pediatra è molto forte, quindi potrebbe risultare difficile, specie per i soggetti più sensibili, il passaggio ad uno specialista dell'adulto. Se si rendesse necessario il trasferimento in un centro FC per adulti, il personale dovrebbe essere affiancato, soprattutto nelle prime fasi, dall'equipe pediatrica, garantendo la costante comunicazione tra i due centri, per superare la diffidenza dei pazienti e dei loro familiari nei confronti di nuove figure professionali di riferimento. Inoltre è indispensabile che i medici abbiano una formazione specifica e in continuo aggiornamento e che siano capaci di adeguarsi di volta in volta alle necessità della mutata età.

Anche secondo i genitori il passaggio da una struttura all'altra dovrebbe essere seguito da uno psicologo affinché il paziente possa prendere piena coscienza della malattia ed accettarne il suo progresso. La *transition* dovrebbe essere graduale cosicché il paziente non avverta la sensazione di abbandono, bensì percepisca il passaggio come un naturale percorso di crescita; dovrebbe essere intesa come un'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. Lo psicologo dovrebbe seguire il paziente sin dalla più tenera età, affinché esso non si trovi, da adolescente o da adulto, *“a rifiutare questo tipo di relazione, molto spesso necessaria per la complessità della patologia”*.

E' opinione comune a tutti che nel centro per adulti non debba mancare la grande carica umana e relazionale tipica del centro pediatrico: il medico dovrebbe adeguare le sue capacità comunicative ad un paziente in divenire. Secondo i familiari, è auspicabile però avere un medico FC per l'adulto perché un pediatra, per formazione, non ha quelle capacità che gli permettono di affrontare il dialogo diretto con il paziente.

Il disegno perfetto sarebbe un unico centro nella stessa struttura diviso settorialmente tra pediatrico e adulto: questo sarebbe il modo migliore per non disperdere la fitta rete di competenze venutasi a creare nel tempo. Tutto ciò permetterebbe anche di comprendere meglio l'evoluzione della patologia.

Da entrambe le parti, sia pazienti sia genitori, è emersa l'importanza di creare spazi dedicati alla ricerca, in quanto risulta essere l'unica via attraverso cui sarà possibile migliorare la cura dei pazienti e trovare nuove terapie.

Questa raccolta di opinioni ha il pregio di aver focalizzato l'attenzione su un tema che sta diventando di grande attualità anche nella realtà italiana. Massimo deve essere pertanto lo sforzo comune dei centri che hanno in cura i pazienti con FC, al fine di attuare nel modo più idoneo per il paziente questo processo di transizione che fa parte della storia naturale della fibrosi cistica. Ignorarlo o gestirlo con superficialità potrebbe, anzi, avrebbe di certo ripercussioni negative sulla consapevolezza di adeguatezza delle cure dei pazienti e dei loro familiari.

Annamaria Macchiaroli, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Molise, Ospedale Cardarelli, Campobasso
(annamaria.macchiaroli@hotmail.com)

CENTRI A CONFRONTO



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. I pazienti inseriti in lista di attesa per primo trapianto bipolmonare in fibrosi cistica (FC) al nostro Centro sono stati 8, corrispondenti ad una percentuale variabile dallo 0.0 al 2.44% dei pazienti in carico negli anni considerati.

La situazione nel periodo 2010-2014 è riportata nella tabella sottostante:

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	154	0 (0%)
2011	153	1 (0.65%)
2012	166	0 (0%)
2013	164	4 (2.4%)
2014	167	3 (1.79%)
	totale	8

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
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: 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: FEV1 < 30% pred.

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	47.3	-	IRC, ID, FEV	PD	47.9	48.6	-	0.6 [¶]	si	no

*: 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: FEV1 < 30% pred.

2012

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: 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: FEV1 < 30% pred.

2013

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	24.4	-	IRA, IRC, ID	PD	30.0	-	-	0.6	si	si
M	15.5	M	IRA, IRC, ID, FEV	PD	16.3	-	-	0.8	si	si
M	30.4	M	IRC, ID, PNX	PD	32.3	-	-	1.9	si	si
M	21.3	CFLD ^{oo}	IRC, ID	BG	-	23.6	23.6	2.3 [¶]	-	-

*: 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: FEV1 < 30% pred.; pnx: pneumotorace trattato; CFLD^{oo}: malattia epatica grave, con cirrosi ed ipertensione portale, che ha richiesto indicazione al trapianto bipolmonare e di fegato

2014

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	33.8 [#]	M	IRA, IRC, ID	PD	-	-	-	-	-	-
M	32.4 [#]	-	IRA, IRC, ID	PD	-	-	-	-	-	-
F	23.8	M	IRC, ID	PD	23.9	24.0	23.9	0.1	no	no

*: 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: FEV1 < 30% pred.



Nessuno dei pazienti inclusi in lista d'attesa presentava controindicazioni assolute al trapianto. 4/8 di questi pazienti sono giunti al trapianto, dopo un tempo medio in lista di 6.25 mesi (range: 38 gg - 9 mesi). Per una paziente è stata attivata la lista di emergenza, durata 7 gg, dopo un mese di attesa in lista "standard".

Dei 4 pazienti inseriti in lista nel 2013, uno ha età inferiore ai 16 anni, e quindi in lista pediatrica; questo paziente è stato in terapia nutrizionale parenterale notturna per una malnutrizione grave per tutta la durata della lista d'attesa. Un altro paziente è stato in nutrizione enterale notturna con gastrostomia, dal momento dell'inserimento in lista e fino al trapianto avvenuto nel 2015.

Dei 3 pazienti inseriti in lista nel 2014, 2 sono ancora in lista in attesa di trapianto, a fine novembre 2016 (rispettivamente 24 e 27 mesi). L'altra paziente è giunta al trapianto in urgenza, ma è deceduta circa un mese dopo.

La sopravvivenza dopo il trapianto risulta in media di 20 mesi (range: 38 gg a 38 mesi). Una paziente è deceduta dopo 38 gg ed uno dopo 8 mesi dal trapianto. I due pazienti restanti sono tutt'ora in lista dopo 24 e 27 mesi rispettivamente.

Per quanto riguarda il trattamento dell'insufficienza respiratoria questo prevede: controlli regolari routinari di SpO2 ed emogasanalisi ai controlli ambulatoriali. Viene programmata una registrazione continua notturna della SpO2, non appena i valori della SpO2 istantanei scendono al di sotto di 95%, per valutare l'opportunità di iniziare ossigenoterapia, che sarà in fase iniziale notturna per 8-12 ore.

Per quanto riguarda la NIV oggi siamo un po' più "larghi" nella prescrizione rispetto a qualche anno fa; viene proposta inizialmente durante il riposo notturno, anche quando i valori della paCO2 non superano i 60 mmHg o quando lo score della dispnea risulta alto. L'indicazione è pertanto non solo per le situazioni di ipercapnia, ma anche come defaticante quando vi è distress respiratorio e dispnea.

Fiorella Battistini, Maura Ambroni, Carmela Grosso, Sandra Brighi, Cinzia Antonini – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Emilia-Romagna

(fiorella.battistini@auslromagna.it - cesenafc.ce@auslromagna.it)

Le tabelle seguenti analizzano i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014 presso il CRR Ospedale Regina Margherita (Città della Salute e della Scienza di Torino). Altri pazienti erano già stati inseriti in lista prima di quel periodo, erano deceduti o erano stati trapiantati ma non sono stati inclusi nelle tabelle.

L'elaborazione dei dati risale a settembre 2016. Negli anni 2010 – 2014 i pazienti inseriti in lista per primo trapianto sono stati 6 (altri 2 pazienti erano in lista d'attesa nel 2010, ma inseriti negli anni precedenti il 2010). erano già presenti in lista nel 2010). 5 pazienti sono stati trapiantati, mentre una paziente è stata sospesa dalla lista per miglioramento delle condizioni cliniche e funzionali.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	196	1 (0.51%)
2011	187	2 (1.07%)
2012	197	3 (1.52%)
2013	211	0 (0%)
2014	232	0 (0%)
	totale	6

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	15.3	-	IRC	TO	16.3	19.1	-	1.0	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; FEV1: 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	13.4	-	IRC, ID	TO	-	-	-	2.1 ^{°°}	-	-
M	18.2	-	IRC, ID	TO	20.0	-	-	1.8	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; °°: la paziente è stata sospesa dalla lista nell'ottobre 2013 dopo 2.1 anni dall'inserimento (la stessa è stata reintrodotta in lista nel dicembre 2015 e trapiantata nel luglio 2016)

2012

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	17.3	-	IRC, ID	TO	18.2	-	-	0.9	si	si
F	15.6	-	IRC	TO	17.7	17.8	-	2.1	no	no
F	14.7	-	IRC	TO	-	17.9	-	0.8 ^{°°}	-	-

*: 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; °°: paziente sospesa dalla lista per miglioramento delle condizioni clinica dopo 0.8 anni e deceduta 3.2 anni dopo, senza essere stata reinserita in lista d'attesa

2013

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: 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
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: 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

Programma Trapianto in Fibrosi Cistica del Centro Trapianti di Torino

Il Centro Trapianto di Polmone di riferimento del nostro Centro Fibrosi Cistica è il Centro Trapianti di Polmone dell'ASOU Città della Salute e della Scienza di Torino. Presso il Centro Trapianti di Polmone di Torino, da Luglio 2005 ad oggi sono stati trapiantati 42 pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). La FC risulta la terza indicazione a trapianto (31% BPCO, 30% Fibrosi Polmonare, 24% FC). Nel periodo 2010-2014 sono stati trapiantati 18 pazienti (12 femmine, 6 maschi) con età media di 26±9 anni, affetti da FC. La durata media della permanenza in lista è stata di 470±263 gg con una mediana di 544 gg. La mortalità globale a 3 mesi dal trapianto è stata del 22% (4 pazienti) senza nessun decesso ulteriore a 12 mesi. La sopravvivenza media nel periodo 2010-2014 è pari a 1086±670 gg (mediana di 1137 gg).

Ex-Vivo Lung Perfusion

Si segnala che da Luglio 2011 è stato introdotto un programma di ricondizionamento polmonare mediante ex-vivo lung perfusion (EVLP). Sono state eseguite 35 procedure di ricondizionamento polmonare su organi giudicati inizialmente non idonei che hanno permesso un recupero di 25 "graft", che quindi sono stati utilizzati per effettuare altrettanti trapianti di polmone. L'EVLP ha permesso un incremento dell'attività generale di trapianto di circa il 30%. I primi due casi di EVLP eseguiti hanno portato ad un ricondizionamento positivo dei "grafts" che sono stati quindi impiantati con successo su due pazienti affette da FC. Le due pazienti (trapiantate a Luglio 2011) sono vive, libere da ossigeno-terapia con una buona funzione polmonare a distanza. Gli organi ricondizionati mediante EVLP sono stati utilizzati su un totale di 4 pazienti affetti da FC che risultano ad oggi vivi ed in buone condizioni generali (in una paziente è comparsa bronchiolite obliterante ed è in valutazione per eventuale ritrapianto).

Trapianto in urgenza

Nel periodo 2010-2014, 4 pazienti affetti da FC sono stati trapiantati in condizioni di urgenza con iscrizione al protocollo nazionale delle urgenze per il trapianto di polmone: tutti i 4 pazienti erano in ECMO veno-venoso ed in 2 era associata anche la ventilazione meccanica invasiva. La mortalità a 30 giorni dei pazienti trapiantati in urgenza è stata pari a zero, si segnala un decesso precoce entro i tre mesi dal trapianto per sepsi.

Nel periodo 2010-2014 sono stati effettuati un totale di 9 trapianti di polmone in urgenza, di questi circa la metà (4 pazienti, 44%) erano affetti da FC. I pazienti affetti da FC sono caratterizzati da un lungo periodo di attesa in lista, come già riportato sopra (470±263 gg con una mediana di 544 gg) per un difficile "matching" dimensionale donatore/ricevente (BMI medio 19.1). Nella nostra esperienza il trapianto in urgenza non ha avuto un impatto in termini di peggioramento dei risultati rispetto al trapianto in "elezione": infatti tutti i pazienti affetti da FC trapiantati in urgenza erano vivi a 30 gg dal trapianto con un solo decesso precoce a circa tre mesi dal trapianto.

Qui di seguito si riportano le tabelle riassuntive di tutti i pazienti affetti da FC trapiantati nel periodo 2010-2014 presso il Centro Trapianto di Polmone dell'ASOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

2010

Sex	Età lista (*)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (\$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	19.5	-	IRC	TO	21.7	-	-	2.2	si	si
F	30.6	-	IRC	TO	32.7	32.7	-	2.1	no	-

2011

Sex	Età lista (*)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (\$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	15.4	-	IRC	TO	16.4	19.1	-	1.0	si	si
F	24.1	-	IRC	TO	25.2°	-	-	1.1	si	si
F	41.5	-	IRC	TO	42.4°	-	-	0.9	si	si
F	40.5	-	IRC, ID	TO	40.6°°	-	40.6	0.1	si	si
M	24.1	-	IRC, ID	TO	24.2°°°	-	24.2	0.1	si	si

°:Trapianto eseguito con organo ricondizionato mediante EVLP; °°:Trapianto eseguito in urgenza in paziente con ECMOVV; °°°:Trapianto eseguito in urgenza in paziente con ECMOVV e ventilazione meccanica invasiva

2012

Sex	Età lista (*)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (\$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	16.3	-	IRC, ID	TO	16.8	18.5	-	0.5	si	si
M	36.4	-	IRC	TO	36.8	37.8	-	0.4	si	no
F	11.2		IRC	TO	13.6	13.6	-	2.4	no	-

2013

Sex	Età lista (*)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F*	17.3	-	IRC, ID	TO	18.2°	-	-	0.9	si	si
M	18.6	-	IRC, ID	TO	20.0	-	-	1.4	si	si
F	17.7	-	IRC, ID	TO	19.4	-	-	1.7	si	si
M	34.8	-	IRC, ID	TO	36.5	-	-	1.7	si	si
F**	33.8	-	IRC, ID	TO	35.5°°	-	35.5	1.7	si	si

°:Trapianto eseguito con organo ricondizionato mediante EVLP; °°:Trapianto eseguito in urgenza in paziente con ECMOVV

2014

Sex	Età lista (*)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F§	15.7	-	IRC, ID	TO	17.6°	17.7	17.6	1.9	no	-
F	25.1		IRC, ID	TO	26.9	-	-	1.8	si	si
M*	22.1				23.6°°			1.5	si	si

°:Trapianto eseguito in urgenza in paziente con ECMOVV e ventilazione meccanica invasiva; °°:Trapianto eseguito con organo ricondizionato mediante EVLP

Razionale per l'utilizzo della NIV nel paziente con la fibrosi cistica

- L'impiego della ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva (NIV) nel trattamento della patologia respiratoria nella fibrosi cistica (CF) ha un solido razionale fisiologico ed è stata applicata come trattamento "ponte" in pazienti in attesa di trapianto polmonare, nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta e cronica, nel tentativo di migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e quale coadiuvante durante manovre di disostruzione bronchiale.
 - La NIV comprende la ventilazione non invasiva a pressione positiva intermittente (NPPV) e anche l'applicazione di una pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP).
 - Una delle maggiori aspettative degli addetti ai lavori nei confronti della NPPV è che essa sia al di fuori dell'uso nel paziente acuto in grado di rallentare il rapido e grave declino della funzionalità respiratoria osservabile nei pazienti CF. L'ipotesi corrente consiste nel supporre che la messa a riposo intermittente dei muscoli respiratori operata dalla NPPV possa migliorare la loro prestazione nei periodi di respiro spontaneo e, di conseguenza, sia in qualche modo in grado di rallentare il decadimento della funzionalità respiratoria. I dati in letteratura a questo riguardo sono controversi soprattutto perché ottenuti da studi troppo brevi, con ridotto numero di pazienti, retrospettivi e quindi non mirati direttamente a dimostrare l'ipotesi corrente.
 - Nella nostra esperienza l'introduzione precoce della NIV in pazienti con FC è in grado di rallentare il declino della funzione respiratoria e migliorare lo stato nutrizionale e ridurre il numero di riacutizzazioni respiratorie.
- Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis? *Minerva Anestesiol* 2011;77:1-2
- -Gregoretti c et al. Choosing a ventilator for home care ventilation. *Breathe* 2013;5:395-408 - DOI: 10.1183/20734735.042312

Luca Zito^o, Massimo Boffini^{*}, Alida Casale^o, Irene Esposito^o, Manuela Goia^o, Alex Veljkovic^o, Mario Castello^o, Mauro Rinaldi^{*}, Elisabetta Bignamini^o - ^{*}Centro Trapianti Polmonare Presidio Molinette e ^oCRR Fibrosi Cistica Presidio Regina Margherita, A.O.U Città della Salute e Della Scienza di Torino (l.zito@libero.it)

Le tabelle analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014. Negli anni 2010-2014 i pazienti inseriti in lista per primo trapianto sono stati 9, di questi 5 sono stati trapiantati (di cui 1 nel 2015 e 1 nel 2016).

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	201	2 (0.99%)
2011	219	0 (0.0%)
2012	221	3 (1.36%)
2013	222	3 (1.35%)
2014	235	1 (0.43%)
	totale	9

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	21.5 [#]	M	IRC	OBG	-	-	-	-	-	-
F	26.6	D	IRC, ID	PD	28.4	-	28.3	1.7	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; D: diabete

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: 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;

2012

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	24.1 [#]	D, GER, M	IRC, ID	OBG	-	-	-	-	-	-
F	17.5	-	IRC, ID	OBG	18.5	-	-	1.0	si	si
M	15.6	M, D	IRA	OBG	-	16.6	16.4	0.9 [¶]	-	-

*: 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; D: diabete; GER: malattia da reflusso gastroesofageo

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	12.5 [#]	-	IRC	OBG	-	-	-	-	-	-
M	19.3 [#]	M	IRC, ID	OBG	-	-	-	-	-	-
M	33.1	M, GER, D	IRC, ID	PD	33.7	-	-	0.6	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; D: diabete; GER: malattia da reflusso gastroesofageo

2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	28.6 [#]	M, Bc	IRC, ID	OBG	29.0	-	-	0.4	-	-

*: 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

Se consideriamo i pazienti in lista di attesa, 1 è deceduto in attesa di trapianto (1.1%) mentre era in supporto invasivo alla ventilazione (ECMO), il 55.5% è stato trapiantato e il 33.3% è attualmente in lista di Trapianto.

Siamo convinti che l'inserimento precoce della NIV offra miglioramenti sia sulle resistenze respiratorie che sulla qualità di vita del paziente stesso. Tale inserimento è condiviso con i colleghi broncopneumologi dopo aver eseguito per due notti consecutive una pulsossimetria con e senza monitoraggio della CO₂ e dopo condivisione delle immagini radiografiche (TC-polmone) con i fisioterapisti e radiologi (presenza/assenza di bolle sub-pleuriche, aree enfisematose, ecc.). In corso di riacutizzazione respiratoria acuta, sulla base del monitoraggio della saturimetria e dalla presenza/assenza di dispnea, inseriamo l'O₂-terapia adattando gradatamente il flusso alla risposta clinica. Della casistica riportata solo 2 pazienti sono stati trapiantati presso altri CT condividendo con i colleghi referenti le strategie più idonee per quei pazienti. Il follow-up per questi pazienti è risultato complesso per la mancanza di protocolli condivisi a livello nazionale.

I dati dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT, ottobre 2016) evidenziano che negli ultimi 10 anni ci sono stati, in media, 113 trapianti/anno in età pediatrica. Nel 2014 sono stati 107. Un solo centro, al mondo, ha eseguito più di 10 trapianti in un anno. Solo 5 centri ne hanno eseguiti tra 5 e 9 e 35 centri (tra cui il nostro) tra 1 e 4 l'anno.

Le indicazioni hanno riguardato la Fibrosi Cistica (65%), l'ipertensione Polmonare (25%), altre indicazioni (20%). La sopravvivenza a 5 anni è del 50%.

Tra i principali fattori di rischio ci sono la condizione pre-trapianto (dipendenza da ventilazione, urgenza, uso di steroidi) e il volume di attività del centro. Si comincia a considerare tra i fattori di rischio anche la Chronic Kidney Disease (valutata come eGFR). I miglioramenti legati all'epoca del trapianto sono ancora modesti.

In questo scenario dobbiamo segnalare, per il nostro centro un "trend" positivo rappresentato da 4 trapianti eseguiti nel 2016 (di cui 3 con Fibrosi Cistica), numero che tende ad avvicinarci ai centri maggiori e dovrebbe aiutarci a ridurre il rischio da volume di attività. Questi pazienti hanno cumulato tutti i fattori di rischio (due erano in ECMO), ma, allo stato attuale, sono tutti viventi. In particolare i trapiantati per Fibrosi Cistica nel periodo considerato (2010-2016) sono 5 e tutti viventi (avevano tutti terapia steroidea pre-trapianto, due erano in ECMO, un paziente era colonizzato da *B. Cepacia* e due pazienti da germi MDR, due avevano funzionalità renale ridotta).

In sintesi: i miglioramenti sono possibili; il volume di attività del centro è una chiave di volta per ottenere risultati. L'impegno strutturale, e quindi aziendale, che tale attività richiede è enorme e sistematicamente sottostimato.

Enza Montemitro¹, Fabio Majo¹, Federico Alghisi¹, Sergio Bella¹, Vincenzina Lucidi¹, Francesco Parisi², Matteo di Nardo³; ¹Centro Fibrosi Cistica, ²Coordinatore Trapianto Polmonare, ³Coordinatore ECMO - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

(enza.montemitro@opbg.net)

(francesco.pari@opbg.net)

(matteo.dinardo@opbg.net)

Le tabelle seguenti analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014. Sono stati inseriti in lista d'attesa 10 pazienti, di cui 7 sono stati trapiantati (2 pazienti sono stati trapiantati nel 2016 ed il loro trapianto non è stato indicato nelle Tabelle, perché l'intervento chirurgico è avvenuto dopo la fine del 2015). 1 paziente è deceduto in lista d'attesa, mentre 1 paziente è deceduto nell'immediato post-chirurgico. 4 pazienti sono stati operati utilizzando la lista "d'urgenza", con un buon esito, considerando la sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	136	2 (1.47%)
2011	143	1 (0.70%)
2012	145	1 (0.69%)
2013	148	3 (2.03%)
2014	149	3 (2.01%)
	totale	10

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	24.2	-	IRC, ID	RM	25.5	-	-	1.3	si	si
M	21.0#	-	IRC, ID	PD	-	-	-	-	-	-

*: 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
F	24.5	M	IRC, ID	PD	24.8	24.8	-	0.3	no	no

*: 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

2012

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (\$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	17.1#	D, M, Sm	IRC, 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: 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; D: diabete; Sm: Stenotrophomonas maltophilia

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	19.7	D, M	IRC, ID	PD	19.9	-	19.9	0.2	si	si
F	24.8	D	IRC, ID	MI	25.4	-	-	0.6	si	si
F	22.6	-	IRC, ID	PD	22.6	-	22.6	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: 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; D: diabete

2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	33.3	D, M, Sm	IRC, ID	PD	-	34.6	-	1.3	-	-
F	27.6	D, Sm	IRC, ID	PD	27.8	-	27.8	0.2	si	si
F	34.5	D	IRC, ID	MI	34.6	-	34.6	0.1	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; D: diabete; Sm: Stenotrophomonas maltophilia

Data la scarsa numerosità del campione nel periodo di tempo esaminato (2010-2014), i commenti seguenti si riferiscono al gruppo di soggetti messi in lista per trapianto polmonare (TP) dal Centro di Parma nel periodo 1995-2016. Sono stati



considerati 29 pazienti, di cui 20 hanno ricevuto il TP, 5 sono deceduti in lista di attesa e 4 sono tuttora in lista di attesa.

5 pazienti, di cui 2 sottoposti a TP e successivamente deceduti e 3 deceduti in lista di attesa sono stati esclusi dall'analisi per carenza di dati dall'analisi retrospettiva.

La casistica a cui facciamo riferimento comprende perciò 24 pazienti (M/F: 7/17), di cui 18 sottoposti a TP, 4 in lista e 2 deceduti in lista. Il 42% erano omozigoti e il 50% eterozigoti per la mutazione F508del. Nei 6 mesi precedenti il TP, il valore medio di BMI (DS) era 19.6 (2.9) kg/m² e il valore medio (DS) di FEV1 era 29 (7) % pred. Le comorbidità erano in ordine decrescente di frequenza le seguenti: insufficienza pancreatica nel 93%, CFRD nel 67%, emottisi ricorrenti 47% e pneumotorace nel 13% dei casi. Il 96% dei pazienti era in ossigenoterapia ed il 46% è stato trattato anche con ventilazione non invasiva (NIV).

Dei 18 pazienti che hanno ricevuto il TP, 5 (21%) sono stati sottoposti ad ECMO ed inseriti in lista di urgenza. L'età mediana di inserimento in lista di attesa e quella del TP erano rispettivamente 24.2 (range: 8.6-41.5) e 25.4 (range: 9.1-42.0) anni. Il tempo medio (DS) di attesa in lista è stato di 14.1 (13.5) mesi.

13/18 (62%) pazienti sottoposti a TP sono viventi. La percentuale cumulata di sopravvivenza a 10 anni è risultata pari al 46%.

Confrontando i pazienti sopravvissuti rispetto ai deceduti, non sono emerse differenze significative per quanto riguarda lo stato nutrizionale ed i parametri di funzione respiratoria; solo l'età al momento del TP è risultata significativamente inferiore nei deceduti rispetto ai sopravvissuti.

Protocollo di trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica (IRC)

Il trattamento della IRC si basa su due cardini: 1) ossigeno-terapia e 2) ventilazione non invasiva a pressione positiva (NIPPV).

Consideriamo l'eventualità di ossigeno-terapia quando FEV1 < 50% predetto e SpO2 in aria < 92%. In questo caso consideriamo tre aspetti valutativi:

- il monitoraggio della saturazione in O2 notturna: se SpO2 <90% per >5% del tempo (ripetuto per almeno 2 notti a distanza di riacutizzazioni respiratorie) consideriamo l'ossigenoterapia domiciliare almeno durante le ore notturne;
- l'esecuzione del test del cammino per 6 min (6MWT): in caso di desaturazione significativa (< 90 % e/o > 4% rispetto al basale) consideriamo di iniziare supplementazione di O2 durante l'attività fisica e la fisioterapia respiratoria;
- l'esecuzione del Fitness to Fly test, in previsione di viaggi aerei, allo scopo di valutare la necessità di una supplementazione di O2 durante il volo.

Se SpO2 a riposo in aria ambiente è < 90% e/o paO2 < 60 mmHg in modo costante è necessaria ossigenoterapia domiciliare continuativa anche diurna a riposo e sotto sforzo.

Quando si inizia la O2-terapia domiciliare, è necessario:

- registrare periodicamente (ogni 3 mesi) la pressione parziale della CO2 transcutanea (eTCO2) oppure eseguire un'EGA per documentare eventuali aumenti della capnia;
- ripetere annualmente 6MWT e/o saturimetria notturna in ossigenoterapia per adeguare il flusso di ossigeno all'insufficienza respiratoria del paziente.

E' stato dimostrato che la NIPPV può migliorare la rimozione delle secrezioni e la capacità aerobica, ridurre il lavoro respiratorio e stabilizzare la funzione respiratoria. Generalmente si usa una NIPPV con un assetto ventilatorio iniziale per un supporto di pressione Bi-level così impostato: a) modalità spontanea/temporizzata; b) EPAP 4-5 cmH2O; c) IPAP 12-15 cmH2O (da aumentare fino a tolleranza a 20 cmH2O); d) triggers di sensibilità minima a 3 cmH2O; e) frequenza respiratoria impostata del ventilatore a 15 respiri/min; f) rapporto I/E 1:3.

Nei pazienti con malattia polmonare avanzata e aumento della CO2 (PaCO2 > 60 mmHg), l'uso della NIPPV notturna o diurna può essere utile, in particolare come "bridge to transplantation" nei pazienti in lista di TP. Inoltre la NIPPV notturna può essere usata temporaneamente durante le ospedalizzazioni per riacutizzazioni respiratorie per migliorare la "clearance" delle secrezioni e ridurre la dispnea nei pazienti molto ostruiti.

I controlli ambulatoriali del paziente con IRC in ossigenoterapia domiciliare vengono intensificati ed eseguiti con frequenza anche mensile. Inoltre per il paziente con IRC è fondamentale un programma di riallenamento muscolare mediante sedute giornaliere di cyclette, definite in modo personalizzato in base alla performance del singolo paziente dopo un test da sforzo massimale cardio-polmonare.

Francesco Longo, Elisabetta Teopompi, Giovanna Pisi - Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
(gpisi@ao.pr.it)



SAPER FARE

a cura di: S. Volpi

INALATORI PRESSURIZZATI PREDOSATI (PMDI) con camera spaziatrice

1. DEFINIZIONE

I pMDI (pressurized metered-dose inhaler) o più comunemente spray predosati, sono dei dispositivi costituiti da una bomboletta pressurizzata all'interno della quale vi sono più dosi di farmaco per l'inalazione di medicinali nelle vie aeree inferiori. Gli spaziatori sono strumenti che si interpongono fra l'erogatore predosato e la bocca del soggetto e ottimizzano e facilitano l'inalazione dei farmaci nella suddetta formulazione.

2. BASI E FINALIZZAZIONE DELLA PROCEDURA

La terapia aerosolica è una delle forme terapeutiche più utilizzate nei soggetti con malattia respiratoria. Tra le modalità per eseguire la terapia inalatoria, i pMDI sono molto utilizzati sia in età pediatrica sia negli adulti. Tali terapie hanno precise procedure di inalazione che se non sono rispettate possono ridurre significativamente l'efficacia terapeutica del farmaco assunto. Di conseguenza è importante fornire un'adeguata istruzione e un controllo periodico della tecnica di somministrazione.

3. INDICAZIONI

I pMDI sono indicati nel trattamento delle patologie delle vie aeree inferiori come l'asma bronchiale, la fibrosi cistica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva. I principali vantaggi nell'uso di pMDI con camera spaziatrice sono: la riduzione dei problemi legati alla necessaria coordinazione erogazione-inalazione degli spray predosati, e di conseguenza l'aumento della quantità di farmaco che raggiunge i polmoni, con riduzione degli effetti avversi e complicanze del farmaco.

4. CONTROINDICAZIONI

A seconda del farmaco prescritto esistono varie controindicazioni e possibili effetti avversi riportate sulla scheda tecnica. Per quanto riguarda l'uso delle camere spaziatrici non vi sono alcune controindicazioni.

5. MATERIALI E STRUMENTI

I pMDI sono dispositivi di piccole dimensioni, maneggevoli e facilmente trasportabili.

Gli spaziatori in commercio variano per caratteristiche come il volume, la lunghezza, la forma, il materiale di costruzione (plastica, metallo), la presenza di valvole e lo spazio morto. Essi costituiscono dei serbatoi temporanei dello spray in cui le particelle aerosoliche rallentano la loro velocità e diminuiscono in volume con il risultato che il tempo disponibile per l'inalazione aumenta, l'impatto in oro-faringe si riduce e di conseguenza aumenta la frazione respirabile della dose di farmaco erogata.

6. COSTI DEI MATERIALI PER LA PROCEDURA

Le camere spaziatrici hanno costi diversi e sono selezionate in base alle caratteristiche del soggetto, alle preferenze e alle specifiche norme di pulizia e disinfezione.


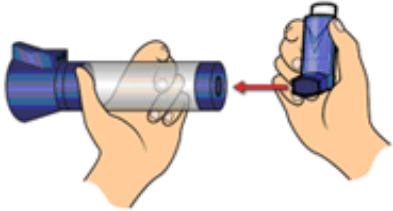
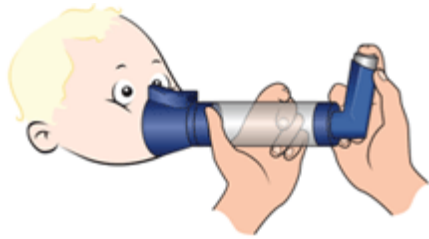
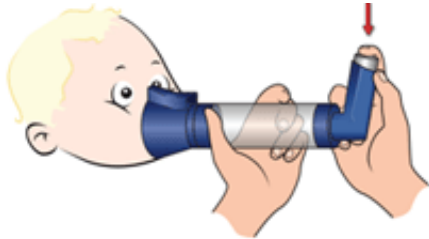
7. MODALITÀ

Il momento in cui somministrare lo spray e la scelta della camera da utilizzare sono concordati con il personale sanitario.

Di seguito riportiamo la diversa modalità di inalazione di pMDI con spaziatore a seconda dell'età del soggetto: lattanti e bambini (fino a 3-5 anni) e adulti (dai 5 anni).


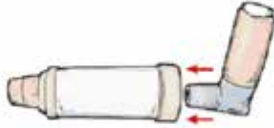


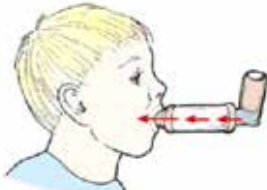


SOMMINISTRAZIONE AEROSOL SPRAY nei lattanti e bambini (fino a 3-5 anni) CON CAMERA DISTANZIATRICE e MASCHERINA

1	Agitare bene la bomboletta spray del farmaco	
2	Inserire il boccaglio della bomboletta spray nell'apposito spazio della camera spaziatrice	
3	Posizionare la mascherina sul viso del bambino bene aderente	
4	Spruzzare il farmaco ed assicurarsi che il bambino esegua almeno 6 respiri	

NOTE:

- Il bambino deve essere posizionato comodo nel lettino o in braccio
- La somministrazione dello spray non deve avvenire durante il pianto
- Se il naso del vostro bambino è ostruito è necessario fare dei lavaggi nasali prima di usare la camera spaziatrice

SOMMINISTRAZIONE AEROSOL SPRAY nei bambini (dai 5 anni) e negli adulti CON CAMERA DISTANZIATRICE e BOCCAGLIO		
1	Agitare bene la bomboletta spray del farmaco	
2	Inserire il boccaglio della bomboletta spray nell'apposito spazio della camera spaziatrice	
3	In posizione eretta con la schiena ben dritta espirare completamente a labbra socchiuse fino ad effettuare uno svuotamento massimo dei polmoni preparando la camera in posizione, vicino alla bocca.	
4	Alla fine dell'espiazione mettere in bocca il boccaglio della camera spaziatrice e con la bocca, spruzzare il farmaco e avviare un'inspirazione profonda, il più lenta e lunga possibile	
5	Togliere la camera dalla bocca e trattenere il respiro per circa 8-10 secondi	
6	Espirare completamente e lentamente	
7	Subito dopo ripetere la sequenza sopracitata senza fare un altro puff (quindi in totale si fanno 2 inspirazioni per ogni puff)	

1. Precauzioni

- Se la prescrizione medica prevede l'assunzione di più puff dello stesso farmaco si consiglia di attendere 2-3 minuti tra un puff e l'altro.
- Se in terapia si hanno più farmaci in formulazione spray, si può utilizzare la stessa camera spaziatrice senza doverla pulire tra un farmaco e l'altro.
- Ulteriore distinzione su cui porre attenzione riguarda il materiale della camera (plastica o metallo). Se si utilizza una camera spaziatrice di **plastica**, al primo utilizzo o dopo la disinfezione, spruzzare all'interno della camera 7-8 puff del farmaco per annullare le cariche elettrostatiche delle pareti interne. Nel caso invece di una camera spaziatrice di **metallo** non bisogna effettuare tale procedura.

Si raccomanda di rivolgersi sempre al personale sanitario in quanto vi possono essere delle eccezioni.

8. PULIZIA E DISINFEZIONE CAMERA SPAZIATRICE

Di seguito sono riportate le norme per la pulizia e disinfezione delle camere spaziatrici a seconda del modello.
Per quanto riguarda la pulizia:



1. Smontare lo strumento rimuovendo l'anello di raccordo e la maschera, se presente.
2. Lavare tutti i componenti con acqua corrente calda (circa 40°) e una piccola dose di detergente (indicato quello per il lavaggio a mano delle stoviglie).
3. Risciacquare più volte con acqua corrente.
4. Disporre i componenti ad asciugare coprendoli con un panno pulito e asciutto.

Dopo la pulizia, è possibile procedere alla disinfezione. Quest'ultima deve essere selezionata sulla base del materiale della camera e per questo motivo è bene ricevere indicazioni dal personale esperto.

Nel caso in cui il materiale consenta la disinfezione a freddo, la procedura è la seguente:

1. Versare in un contenitore di plastica la soluzione disinfettante a base di ipoclorito di sodio.
2. Immergere i pezzi smontati e puliti nella soluzione disinfettante e lasciare agire per 15 minuti.
3. Trascorso il tempo necessario, gettare la soluzione disinfettante e risciacquare con acqua sterile (per il risciacquo è possibile utilizzare l'acqua del rubinetto precedentemente bollita e fatta raffreddare).
4. Disporre i componenti ad asciugare coprendoli con un panno pulito e asciutto.

Se la camera spaziatrice è di metallo o regge le alte temperature, è preferibile la disinfezione a caldo tramite l'utilizzo di sterilizzatori a vapore o tramite la bollitura. Nel caso si preferisca la bollitura: immergere la camera in acqua del rubinetto e farla bollire per 5 minuti.

Una volta terminata la disinfezione, disporre i componenti ad asciugare coprendoli con un panno pulito e asciutto.

In ogni caso, si consiglia una pulizia quotidiana e la disinfezione almeno 1 volta/settimana.

9. ABILITÀ DEL PERSONALE DEDICATO

L'addestramento alla corretta inalazione di pMDI con camera spaziatrice può essere operata da personale medico, fisioterapico e infermieristico.

Per i bambini di età inferiore ai 6 anni è sempre consigliato l'utilizzo della camera spaziatrice ed è quindi necessario programmare un incontro con il personale incaricato all'educazione alla terapia inalatoria.

Se l'adulto non può ricevere l'addestramento all'impiego della camera spaziatrice, può inalare il farmaco seguendo le disposizioni indicate sul foglietto illustrativo.

10. DURATA COMPLESSIVA DELLA PROCEDURA

L'addestramento alla procedura avviene in pochi minuti nel soggetto collaborante e il tempo necessario all'inalazione è di circa 2 minuti. Per quanto riguarda il soggetto pediatrico, il tempo necessario all'educazione può variare in base alla collaborazione del bambino. Si sconsiglia la proposta in presenza di pianto/urla.

11. MATERIALE INFORMATIVO

Nei diversi Centri sono a disposizione opuscoli informativi educativi destinati a chi utilizza gli spray che possono richiesti al personale fisioterapico e infermieristico.

12. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Arzu Ari, Dean Hess, Timothy R. Myers, Joseph L. Rau, Traduzione in italiano a cura di Sergio Zuffo, Simone Gambazza, Giuseppe Gaudiello, Alessandra Parretti, Beatrice Ferrari, Guida ai dispositivi per l'aerosolterapia per i terapeuti respiratori, 2009 (2^a edizione)
2. Marguet C, Couderc L, Le Roux P, et al. Inhalation treatment: errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:224-230
3. Newman SP, Clatk AR, Talae N, Clarke SW. Pressurized aerosol deposition in the human lung with and without an open spacer device. *Thorax* 1989; 44:706-710
4. O'Callaghan C, Barry P. Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ* 1997; 314:1061-1062
5. *Pneumologia Pediatrica*, Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), volume 3, numero 12, dicembre 2003
6. Wildhaber JH, et al. Effects of electrostatic charge, flow delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax* 1996; 51:985-988
7. Zuberhuhler P, et al. In vitro testing of new non-electrostatic holding chamber with hydrofluoralkane salbutamol and beclomethasone inhalers. *Chest* 2002; 122:1855

Elena Salonini, Clizia Cazzaroli, Silvia Dal Prà – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Ospedale di Borgo Trento, Verona
(elena.salonini@ospedaleuniverona.it)

CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

Caso clinico n. 24: Trattare sempre e come M. abscessus?

A. è una ragazza di 16 anni affetta da FC ad espressione completa (F508del/N1303K), diagnosticata per screening neonatale. Colonizzazione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* mucoides e rugosa, per cui assume Tobramicina in polvere a mesi alterni. Allergia a ciprofloxacina, levofloxacina, piperacillina-tazobactam, tobramicina, imipenem-cilastatina. Positività per *Micobacterium abscessus* (MABSC) nel 2012, trattato con Claritromicina, Etambutolo e Rifabutina con buona tolleranza e coltura negativa a 12 mesi. Nel 2014 insorgono episodi ricorrenti di riacutizzazione respiratoria (RR) febbrili, progressivo calo del FEV1 che ad inizio 2014 era circa 78% pred., mentre a fine 2014 era 49% pred. A maggio 2015 nuova positività per MABSC con ricomparsa di frequenti riacutizzazione respiratorie (Luglio, Settembre, Novembre), per cui riprende la triplice terapia antibiotica con Claritromicina, Etambutolo e Rifabutina. Ad Ottobre 2015 esegue TAC del torace (fig. 1) con riscontro di un significativo peggioramento del quadro polmonare. Prosegue terapia con Claritromicina, Rifampicina ed Etambutolo con buona tolleranza. Ultima coltura positiva per MABSC ad Ottobre 2015. A Dicembre 2015 nuova RR con febbre e dispnea per cui esegue terapia antibiotica ev. con Amikacina e Linezolid per 15 giorni e prosegue l'amikacina ev. per altre 4 settimane. FEV1 medio del 2015: 60% pred. Alla sospensione della terapia ev benessere fino a febbraio 2016 quando manifesta una nuova RR ed esegue RMN polmonare che evidenzia una lieve riduzione delle zone di distruzione cistica apicali (fig. 2). In occasione della pubblicazione delle nuove linee guida per MABSC si modifica la terapia orale ed inizia azitromicina e minociclina. Inizialmente riduzione degli episodi febbrili, tuttavia a Giugno, Luglio ed Agosto 2016 presenta nuove RR, per cui aggiunge Amikacina ev. in terapia che esegue per 8 settimane con scomparsa della febbre. A novembre 2016, in seguito ad un episodio di RR febbrile non risoltosi con terapia domiciliare con Amikacina ev., viene ricoverata ed inizia terapia con Meropenem + Colistimetato di sodio, ma a distanza di tre ore dal termine dell'infusione presenta parestesie linguali, rash eritematoso, malessere e rigidità muscolare, trattati con Clorfenamina e Betametasone con miglioramento clinico. Nel corso del 2016 non è mai stato riscontrato MABSC (l'ultima positività risale ad Ottobre 2015). FEV1 medio del 2016: 47% pred.

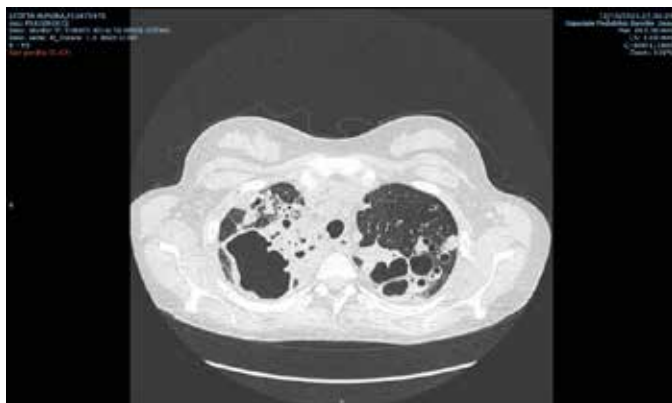


Figura 1 – Tac polmonare eseguita nel 2015

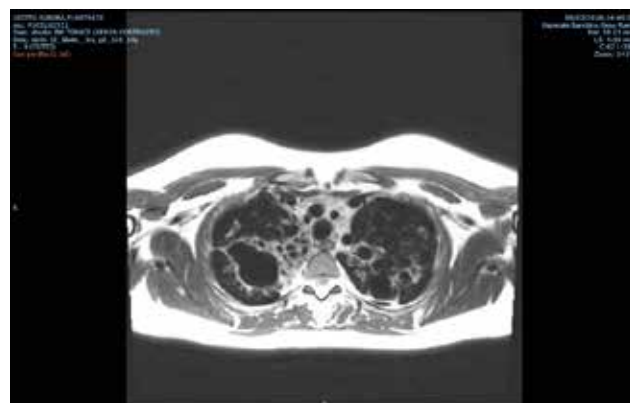


Figura 2 – RMN polmonare eseguita nel 2016

Quesito clinico: In questo quadro di aggravamento ritieni sia conclusivo il trattamento per MABSC (attacco e mantenimento) o manterresti ancora una terapia di mantenimento e quale?

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

1. Organizzare una broncoscopia con BAL per approfondimento microbiologico ed avere conferma o meno di MABSC.
2. Modificare la terapia di mantenimento per MABSC con azitromicina e minociclina inserendo una terza molecola.
3. Iniziare terapia steroidea a lungo termine con prednisolone.

4. Il monitoraggio per MABSC deve essere fatto in modo più regolare con colture almeno ogni 4-8 settimane. Prima di avviare una terapia specifica occorre assicurarsi della positività ripetuta (almeno due volte) delle colture per micobatteri.
5. Nella difficoltà di stabilire il “bersaglio” della terapia, occorre potenziare anche la strategia “soppressiva” per *Pseudomonas aeruginosa* con un secondo antibiotico per via inalatoria nei mesi “off” della tobramicina e cicli antibiotici “programmati” ev., almeno ogni 3 mesi.
6. Occorre considerare altre cause/concause del declino funzionale e dell’aumento di frequenza delle esacerbazioni respiratorie: diabete o intolleranza al glucosio, ridotta aderenza alla terapia e al programma di fisioterapia respiratoria, malnutrizione, altri patogeni polmonari.

Riferimenti bibliografici:

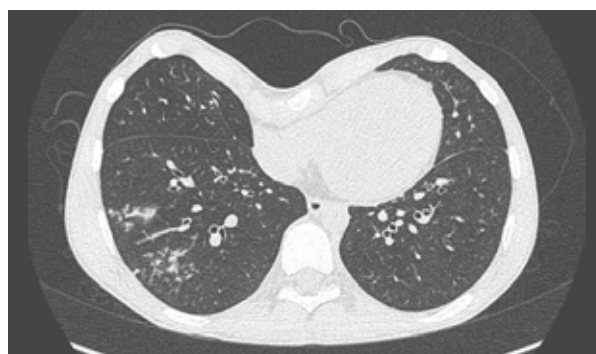
- Floto RA, et al. *US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis.* *Thorax* 2016; 71:88-90
- Roehmel JF, et al. *Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis.* *J Cyst Fibros* 2014; 13(2):205-11

F. Majo, L. Cristiani, V. Lucidi – Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma (f.majo@opbg.net)

ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

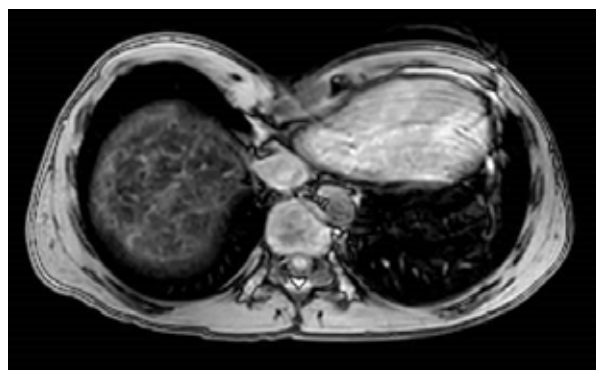
Pectus excavatum e fibrosi cistica: correzione chirurgica?



TAC toracica (finestre parenchimali)



TAC toracica (finestra mediastinica)



RMN toracica

Maschio di 15 anni (genotipo F508del/R553H), diagnosi per ileo da meconio, con diabete in incerto controllo (Hb1Ac 7.71%), cirrosi epatica macronodulare con funzione epatica normale, ABPA in terapia steroidea, celiachia, infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente e *Stafilococcus aureo* meticillino-sensibile, FEV₁ recente in condizioni di stabilità clinica 49% predetto (FEV₁/FVC 66-68%). Consulenza del chirurgo toracico: "Pectus excavatum severo con indice di Haller misurato alla RM toracica di circa 7 (valore normale di riferimento: < 3) e compressione cardiaca moderata. E' indicata correzione chirurgica (toracosopia mini-invasiva con posizionamento di barra di Nuss), che potrebbe portare in piccola parte a miglioramenti funzionali. Necessari ecocardiografia, valutazione anestesiológica e discutere con il ragazzo e la famiglia le implicazioni ed i rischi dell'intervento chirurgico". Il ragazzo ha mostrato una forte volontà a ricorrere alla correzione chirurgica per motivi estetici.

Quesiti: a) Può peggiorare la compressione cardiaca con ripercussioni sulla funzione cardiaca?; b) Quali vantaggi sulla funzione polmonare si possono ottenere con la correzione chirurgica; c) La condizione attuale e/o quella post-intervento controindicano l'intervento di trapianto polmonare?; d) Giustificano le finalità estetiche i rischi della chirurgia e le potenziali limitazioni nella esecuzione della fisioterapia nel post-intervento?

Riferimenti bibliografici:

1. Torre M, Mameli L, Montobbio G, Asquasciati C, Campanella V, Ferrari C, Jasonni V. The treatment of pectus excavatum: results of a minimally invasive surgical technique on the first 50 patients. *Minerva Pediatr* 2008; 60(4):391-6
2. Abdullah F, Harris J. Pectus excavatum: more than a matter of aesthetics. *Pediatr Ann* 2016; 45(11):e403-e406 (doi: 10.3928/19382359-20161007-01)

Federico Cresta – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi cistica della Liguria, Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova (federicocresta23@gmail.com)



Bioetica clinica in fibrosi cistica: la storia di Beatrice

Introduzione

Come preannunciato nel precedente numero di Orizzonti, inauguriamo il nuovo percorso della rubrica di Bioetica: a turno un Centro FC individuerà una propria storia clinica ritenuta degna di condivisione, la presenterà (1.) e la narrerà mediante i contributi degli stessi professionisti che l'hanno vissuta (2.). Con una specifica metodologia di analisi etica (3.) si procederà a far emergere un quadro esaustivo dei soggetti/attori morali della storia (3.1), anche di quelli eventualmente rimasti in ombra. Eticamente parlando, i protagonisti di un caso clinico non possono essere distinti in "soggetti" (curanti) e "oggetti" di cura (pazienti/familiari), ma devono tutti essere considerati soggetti/attori morali, contraddistinti da specifici diritti e doveri; questi verranno schematicamente elencati (3.2), al fine di gettare le premesse terminologiche e concettuali delle problematiche etiche della storia narrata (3.3). A fronte di tali criticità verranno individuate e proposte alcune strategie (3.4) in alternativa/integrazione a quelle già sperimentate dal Centro FC.

Per una migliore leggibilità del caso, l'esame delle tematiche etiche sarà limitato solo ad alcune tra quelle sottolineate (o trascurate) dai professionisti. Quanti interessati, individualmente o in équipe, potranno estendere l'analisi ad ulteriori criticità insite nella storia narrata. La palestra della Bioetica clinica è H24!

I. LA STORIA DI BEATRICE

Beatrice ha 4 anni, i suoi genitori sono laureati e l'hanno concepita a metà della loro quarta decade di vita. È primogenita, nata per taglio cesareo per presentazione podalica e rottura prematura delle membrane (peso neonatale 2565 gr). È stata operata in seconda giornata di vita per ileo da meconio alla nascita: è seguita una degenza in reparto neonatale per circa 1 mese e vi è stato un successivo breve ricovero di circa una settimana per la chiusura della stomia all'età di 5 mesi. Beatrice è affetta da Fibrosi Cistica con genotipo N1303K/E585X ed insufficienza pancreatica.

È una bimba vispa ed attiva, reattiva con l'ambiente, che ha raggiunto con regolarità le tappe dello sviluppo psicomotorio. Il suo problema clinico è rappresentato da una crescita ponderale scarsa con un attuale BMI tra il 3° ed il 10° percentile, con brevi rallentamenti e poi riprese ed una curva di crescita sostanzialmente regolare (z-score del peso -2, dell'altezza -0.8). L'alimentazione è varia, equilibrata, con assunzione anche di supplementi calorici; il compenso digestivo, ottenuto con gli enzimi pancreatici, è andato migliorando nel tempo, ma persiste lievemente alterato. I controlli al Centro e presso il Servizio di Supporto sono regolari; spesso alla visita sono presenti entrambi i genitori. Alle visite mediche seguono quasi sempre le consulenze nutrizionali e psicologiche.

Nelle periodiche discussioni, l'équipe curante sottolinea un atteggiamento "difensivo" – "oppositivo" dei genitori rispetto agli operatori. Non è difficile cogliere che non si fidano, considerando il loro rifiuto a fare annualmente la radiografia del torace ("la bambina sta bene"), la costrizione della bimba a non muoversi e girare, toccare, durante la permanenza al Centro, per la paura che possa contrarre infezioni con il contatto delle superfici. Così la richiesta di avere sempre un unico medico di riferimento si può interpretare nello stesso modo. L'équipe curante non ha osservato nel tempo un'attenuazione di questo atteggiamento dei genitori, che vivono con disappunto manifesto il puntualizzare il problema della scarsa crescita ponderale da parte degli operatori. Come in molti altri casi, gli incontri periodici dell'équipe registrano la difficoltà e la frustrazione dei sanitari nel costruire una proficua relazione di cura.

2. I CONTRIBUTI DEI PROFESSIONISTI DEL CENTRO FC

Dietista

Ricordo ancora il primo incontro con Beatrice ed i suoi genitori in un caldo giorno estivo. Fin da subito il rapporto con la famiglia non è stato facile perché io rappresentavo la figura che avrebbe dovuto dare suggerimenti sulla somministrazione degli enzimi e soprattutto sull'alimentazione, argomento sul quale la mamma si sentiva molto preparata. Parlare di malnutrizione, alimentazione iperlipidica e fibrosi cistica, costringeva i genitori a confrontarsi con un altro mondo, probabilmente ancora troppo nuovo per poter essere accettato, una realtà che faceva loro da specchio sulla piccola e la sua malattia.

Lo stato nutrizionale di Beatrice non è mai stato brillante a partire dalla nascita. Il ricorso all'uso di integratori proteici e lipidici in polvere si è mostrato da subito necessario, ma l'accettazione di questi prodotti da parte dei genitori è stata difficoltosa e graduale, in quanto considerati troppo poco "naturali" e "genuini" per la loro figlia.

Al momento dello svezzamento la curva di crescita della bambina, che sfiorava il 3° percentile del peso, iniziava visita dopo visita

ad allontanarsi progressivamente da questo parametro. In consulenza l'atteggiamento della madre diventava molto difensivo, a volte provocatorio, e a malapena riuscivo a dare suggerimenti relativi alla terapia enzimatica ed alla corretta integrazione dei pasti della bambina. In questo momento molto delicato non mi era possibile vedere Beatrice a tutte le visite in quanto i genitori spesso non aspettavano la consulenza.

All'ultimo incontro, inaspettatamente, ho notato che però tutto il lavoro fatto con la famiglia non era andato perduto: la bimba ha recuperato peso ritornando finalmente sul suo percentile abituale. Ho rinforzato positivamente ciò che la madre raccontava sull'alimentazione di Beatrice e soprattutto ho accolto le sue emozioni relative all'inserimento all'asilo della piccola. Mi ha raccontato come non sia stato facile vivere il momento del distacco, ma soprattutto mi ha parlato delle difficoltà relative alla gestione del momento dei pasti che la bambina si trovava a dover affrontare da sola in un ambiente per lei totalmente nuovo. Ho percepito nella relazione con la famiglia due nuovi sentimenti: la fiducia e l'affidamento verso la mia figura.

Per la prima volta mi sono sentita soddisfatta e credo che anche i genitori, vedendo i risultati relativi alla crescita della piccola, finalmente lo siano.

Fisioterapista

Ho conosciuto la bambina e la mamma durante il ricovero in terapia intensiva neonatale, pochi giorni dopo la comunicazione della diagnosi di FC da parte dei medici del Centro. La mamma era già stata addestrata a svolgere il programma fisioterapico impostato da una mia collega, pertanto il mio ruolo era di verifica e conferma del trattamento già avviato. In questa prima fase era presente solo la mamma che appariva collaborante e in grado di farsi carico della gestione del trattamento anche autonomamente.

Alle visite successive, dopo la dimissione, ho conosciuto anche il padre della bambina. In queste occasioni non è stato possibile verificare il trattamento, in quanto non sempre veniva portato il materiale per la fisioterapia, nonostante fosse prevista la consulenza. Successivamente mi sono accorta che vedere proprio fisicamente la bambina era sempre più difficile e spesso mi ritrovavo a concordare solo verbalmente con la mamma il trattamento da proseguire a domicilio, senza però avere mai la possibilità di verificarlo praticamente. Il ruolo del padre, che era comunque sempre presente alle visite, era quello di portare via la bambina dal Centro, mi sembra di capire per il rischio infettivo, anche se espressamente i genitori non me lo hanno mai comunicato e mi hanno sempre detto che la bambina era fuori perché stanca o stressata dalla visita o addormentata o perché era l'ora del pasto. La famiglia poi ha proseguito il follow-up anche presso il Servizio di Supporto, pertanto le visite al nostro Centro si sono sempre più diradate. Durante le consulenze effettuate il desiderio "di fuga" della famiglia, come atteggiamento di protezione nei confronti della bambina, era palpabile; questo non ha reso sereno il mio operato e non ha di fatto mai permesso una verifica di quanto veniva riferito dalla famiglia rispetto al trattamento eseguito a domicilio. Questo ha creato difficoltà nella relazione: chiedendo insistentemente una verifica diretta, che però mi veniva negata, era come se mettessi in dubbio l'operato della mamma nella gestione della patologia della bambina, per lo meno dal punto di vista fisioterapico. Ho chiesto pertanto ai miei colleghi di provare a sostituirmi nella speranza che la famiglia accettasse la consulenza da altre figure, ma l'atteggiamento non si è modificato. Non ritengo che i genitori siano insoddisfatti del servizio offerto, ma il loro atteggiamento ha progressivamente portato di fatto ad una

mancata presa in carico fisioterapica della bambina e ha fatto nascere in me un sentimento di allontanamento e di inutilità.

Infermiere 1

Pochi sono gli elementi per valutare l'esperienza assistenziale e relazionale con Beatrice, perché i genitori arrivano con molta fretta presso l'ambulatorio e non sostano nella sala d'attesa FC; entrano in visita, a cui noi non assistiamo, e al termine viene dato l'appuntamento per il successivo controllo ad un solo genitore, solitamente al padre. Quest'ultimo si avvicina al team con leggerezza, facendo battute sull'organizzazione con sottile arroganza e osservando insistentemente i movimenti di tutti gli operatori.

La madre è ossessionata dall'igiene e tiene Beatrice in ambulatorio il meno possibile.

Infermiere 2

Se penso a Beatrice l'immagine che ho è quella di una fogliolina in balia di un vorticoso vento: gli sfuggenti genitori, nella loro frenetica fretta, ce la rendono inaccessibile. Come in presenza di una forte, fortissima folata, ogni volta che cerchiamo un 'aggancio' relazionale la bambina viene allontanata da noi e così i nostri tentativi falliscono.

A mio avviso la malattia della figlia è andata a destrutturare l'ego di entrambi i genitori, che vedendo decadere l'aspettativa della figlia 'perfetta' hanno sviluppato un atteggiamento di forte negazione. Noi siamo il lato oscuro perché ricordiamo loro la malattia della figlia e forse la mettiamo addirittura in pericolo: singolare è come 'saettano' lungo il corridoio prima e dopo i controlli e come Beatrice sia sempre 'a cavalluccio' sulle spalle del padre o nel passeggino, per evitare che tocchi qualcosa presente nella stanza della visita. Hanno un senso di realtà alterato: per loro va sempre tutto bene ed anche se vengono fatte notare delle criticità, rimangono della propria idea mettendosi sulla difensiva.

È difficile intervenire, ma se non scalfiamo il muro emotivo e la diffidenza con cui filtrano la realtà, penso che sarà sempre più complicato instaurare una relazione terapeutica in grado di ottimizzare gli interventi clinico-assistenziali. Forse dovremmo cercare un confronto con il Servizio di Supporto, discutendo a tavolino del caso al fine di individuare un approccio efficace, in grado di cambiare il loro modo di percepirci: noi non siamo la fibrosi cistica, la malattia da cui scappare o a cui non pensare, noi siamo i loro alleati, come tanti piccoli tasselli pronti ad intervenire lì dove Beatrice ha delle difficoltà, al fine di garantirle una buona qualità di vita...anche con la Fibrosi Cistica.

Medico 1

Ho conosciuto la piccola paziente e la sua famiglia in occasione del primo ricovero in chirurgia. In un primo momento la famiglia, pur con molte preoccupazioni e numerose domande, sembrava disponibile ad affidarsi agli operatori. Ai successivi controlli presso il Day Hospital, via via che emergevano le problematiche legate allo scarso accrescimento, si è creato un progressivo distacco e ho avvertito sempre più sfiducia da parte dei genitori, come se i tentativi di aiutarli a comprendere le problematiche emergenti, fossero invece dei tentativi di attacco alla capacità genitoriale e di accudimento alla bambina. Un atteggiamento di questo tipo porta purtroppo a distaccarsi dalla situazione e a tentare di rendere meno "cruda" la realtà per cercare di non perdere l'aderenza da parte della famiglia; tutto questo, a mio avviso, finisce per danneggiare la bambina, al di là delle nostre intenzioni.

Successivamente c'è stata la richiesta da parte della famiglia



di relazionarsi con un unico operatore. Una decisione di questo tipo ha provocato insoddisfazione, un senso di fallimento per non essere riusciti a far comprendere che tutti gli operatori, pur con modalità relazionali diverse, agiscono nell'interesse della bambina e quindi anche dei genitori. Inoltre occorre sottolineare che una situazione di questo tipo crea ansia tra tutti gli operatori che devono occuparsi della bambina.

Non sono in grado di sapere se i genitori siano soddisfatti delle cure da me prestate.

Medico 2

Il tema generale ed il quesito di bioetica clinica riguardano l'idea diversa di "bene" per Beatrice, che manifestano i genitori e gli operatori sanitari. I primi "difendono" la loro bimba dalle ingerenze (protocolli, consuetudini, consulenti) del Centro, i secondi puntualizzano come lo stato nutrizionale sia scadente e conseguentemente insistono sulla dose e la modalità di somministrazione degli enzimi pancreatici, sulla necessità di adeguamento dell'apporto calorico, mantenendo equilibrata l'alimentazione.

E' possibile che gli eventi post-natali abbiano contribuito alle "difese" dei genitori: la bimba è stata operata nel secondo giorno di vita e ciò li ha resi non protagonisti diretti delle vicende; è stato poi necessario un ricovero protratto con tutto il suo corredo di "invasività" (farmaci per via ev, terapia nutrizionale ev., indagini diagnostiche, etc.). Di fatto però l'atteggiamento "ostile" dei genitori non si è modificato nel tempo. Ad oggi è apprezzabile negli operatori la difficoltà di stabilire un'alleanza con la famiglia: non vi sono mai state dichiarazioni ostili aperte, ma i gesti, gli atteggiamenti dei genitori rendono difficile il dialogo con loro e di fatto non hanno consentito di incidere positivamente sulla situazione nutrizionale di Beatrice.

In questo caso, i contesti culturale e sociale dei genitori non si sono dimostrati favorevoli, anzi forse hanno contribuito al distacco, ad una relazione poco empatica. Questa realtà non è infrequente: più le persone sono dotate di elementi di conoscenza e di interpretazione della realtà, più la medicina viene vissuta per i suoi limiti, per la sua "invasività", per la difficoltà a comunicare, a rispondere ai bisogni di salute. Credo che questa opposizione e questo sguardo "sospettoso" possano contribuire al senso di "frustrazione" degli operatori sanitari e, in situazioni ben diverse e più critiche di quella di Beatrice, al loro atteggiamento "difensivo". Tutti questi elementi non sono facili da leggere e far emergere nel caso in questione, ma è certo che questa cornice generale ha il suo peso condizionante.

Il tema della nutrizione è molto "sensibile": entrano in campo idee di normalità, magrezza e sovrappeso, che possono essere diverse. E' una "battaglia" quotidiana il confronto tra nutrizionisti e medici con gli adolescenti e giovani adulti, che hanno un'immagine del loro corpo diversa, anche se non sempre contrapposta. L'alimentazione poi è un ambito educativo rilevante della famiglia, dove vengono messi in campo il ruolo e la responsabilità genitoriali, specie quelli materni, le convinzioni personali, lo spazio comune di convivenza e dialogo durante i pasti e il piacere personale. Anche per queste ragioni è sempre complesso per gli operatori inserirvi elementi educativi, propositivi e correttivi. La mia impressione è che nel caso di Beatrice i genitori si sentano molto valutati dagli operatori e avvertano una loro ingerenza: essi oppongono una loro idea di "ben nutrito" che è diversa da quella degli operatori. Spesso ci sentiamo dire dai genitori: "Anche io a quella età ero magro e poi con l'età adulta le cose sono cambiate...". L'alimentazione e la sua gestione sono un ambito molto personale e quando ce ne occupiamo un po' "entriamo" nelle case dei nostri pazienti e dei loro familiari.

Personalmente soffro molto queste situazioni di contrastante idea del "bene", di insoddisfazione degli operatori e dei genitori. Ormai questa situazione è ben strutturata e, credo, "congelata": sia i genitori che gli operatori si "difendono", fanno barriera anche se tutto corre in una apparente "normalità", in una relazione formalmente corretta, ma decisamente non empatica, non di reciproco aiuto, di disponibilità, come dovrebbe invece poter realizzarsi, specie quando si deve affrontare un problema clinico, come la condizione di malnutrizione. Mi chiedo: come sbloccare questa situazione? Una possibile soluzione, almeno temporanea, può essere quella di proporre che la bimba sia valutata per la situazione nutrizionale e per i provvedimenti da prendere da una nuova e diversa équipe curante. Ciò non deve essere vissuto come un fallimento nostro. Noi, per primi, proponiamo che altri esaminino la situazione di Beatrice. Il più delle volte, in situazioni di alleanza difficile tra famiglia e team di un Centro, la decisione è presa dalla famiglia, che di sua iniziativa va a cercare un curante, una équipe "nuovi", diversi. Questa mia proposta vuole invece dare "movimento", dinamicità ad una situazione statica e ferma: non si tratta di un radicale cambiamento, di cambiare definitivamente l'équipe di cura, ma di proporre che il problema clinico sia valutato, temporaneamente, negli aspetti diagnostici, terapeutici e relazionali da altri. Siamo noi a proporlo!

Un tema minore e forse in controtendenza al caso illustrato, è quello della richiesta della famiglia di Beatrice di relazionarsi con un unico medico. Il caso indica questo aspetto come una richiesta dei genitori, che va nella direzione di "rompere" gli schemi, "opporsi" alla prassi del Centro. In parte ciò lo è, ma in parte si tratta anche di una richiesta legittima.

Negli ultimi anni l'organizzazione sanitaria ha posto "al centro" delle attenzioni il paziente e la sua famiglia. In questa direzione dell'empowerment del paziente va l'identificazione della figura del "case manager" e "case management", ai quali si sta dando molta importanza anche nei processi di accreditamento delle strutture sanitarie. In sostanza, si tratta di individuare e proporre una figura professionale, che tenga le fila della comunicazione con il paziente, sui processi diagnostici e terapeutici, sulla gestione nel territorio della sua salute, diventando anche referente diretto dei diversi consulenti. Nel nostro sistema sanitario questa figura professionale corrisponde per lo più al medico, mentre nei sistemi sanitari del nord Europa ed USA può coincidere con l'infermiere e/o l'assistente sociale. La continuità nella comunicazione e nella pianificazione degli interventi sanitari dovrebbe poter essere realizzata anche dal medico di famiglia. E' raro che quest'ultimo assuma questo ruolo delicato ed importante. Nella nostra realtà ospedaliera è stata proposta e realizzata la figura del "medico tutor": questa figura, che corrisponde al "case manager", è formalizzata anche nella documentazione clinica, ma è realizzata quasi esclusivamente durante le degenze ospedaliere.

Trovo che sia più che giustificato identificare una figura di riferimento che abbia continuità nel tempo, specie per le malattie croniche. Quando ci viene richiesto dal paziente o dai suoi familiari, noi realizziamo questa modalità di presa in carico anche nel nostro Centro. Chiariamo che si tratta di: i) una decisione collegiale, condivisa; ii) la consideriamo in singoli casi, quando gli operatori identificano, per la complessità dei problemi clinici, che la presa in carico da parte di un unico operatore medico sia facilitante la relazione medico-paziente almeno per un periodo di tempo limitato; iii) in assenza del medico di riferimento il paziente deve essere visitato e valutato dal medico in servizio quel giorno. Ci sono ovviamente delle "resistenze" a questo modello, che vengono soprattutto dagli operatori. La discussione collegiale ed in team dei casi e dei loro problemi clinici non elimina questa esigenza, sentita

soprattutto dai pazienti e dalle loro famiglie.

Tornando al caso di Beatrice, il medico che si è trovato a visitare la bimba in assenza del medico di riferimento, si è ovviamente sentito molto a disagio quando la famiglia ha “reclamato” questa loro esigenza. Occorre sottolineare infine due aspetti: a) nel caso di B. questa richiesta della famiglia non è stata discussa collegialmente (ciò avrebbe ridimensionato il disagio del medico); b) nel caso di B. è stata realizzata la continuità medica, che però non ha modificato l’atteggiamento di “difesa” della famiglia e lo stato nutrizionale della bimba, anche se probabilmente ha reso più facile il compito al medico di riferimento.

Un’ultima riflessione. L’operatore sanitario, che si occupa di fibrosi cistica, ha fatto una scelta di impegno in ospedale e per una malattia cronica impegnativa, che dà poche soddisfazioni di “successo” terapeutico. È portato ad investire nella relazione con il paziente e la sua famiglia e si attende gratificazioni proprio in questa relazione. Questa propensione non sempre trova l’atteso riconoscimento! Si deve però anche comprendere che “negare” o “allontanare” la malattia è un meccanismo di difesa, che tutti utilizzano, seppur in maniera diversa. L’attesa di avere gratificazioni (empatiche... di sensibilità che si incontrano) dovrebbe essere invece dimensionata, ben sapendo che una quota di “sospetto”, di celata “aggressività”, di sfiducia il paziente ed i familiari possono anche averla. È una palestra dura! I corsi universitari certo non prevedono questo insegnamento, ma bisogna identificare nell’attività clinica momenti di riflessione, di brain storming, di dialogo tra operatori per comprendere questi reciproci meccanismi ed identificare correttivi individuali e di gruppo. Le riunioni di team servono anche a questo, ma lo sforzo andrebbe molto di più indirizzato ad identificare strategie utilizzabili. Il caso di Beatrice è decisamente spostato, per quello che avverto anche nei miei colleghi, verso una posizione prevalente di sospetto ed aggressività nei due genitori. Anche alla luce di queste ultime considerazioni la strategia può essere quella di dirottare temporaneamente questa famiglia verso una diversa équipe curante. Forse non funzionerà, ma credo che sia una strategia da sperimentare.

Medico 3

Conosco Beatrice una mattina di inizio autunno, piccolissima, occupa forse un quinto dello spazio a disposizione nella culla assegnata in TIN. Tranquilla, silenziosa, avvolta in una copertina rosa cipria, due occhi grandi e vispi che osservano tutto intorno, pronti a cogliere il minimo segnale.

Sposto lo sguardo e incontro quello dei due genitori, “primipari attempati”, buon livello socio-economico, il loro sguardo è completamente diverso da quello della piccola: non chiedono, non indagano, non cercano, non sono interessati a ciò che li circonda, non sono interessati a me. Per la prima volta, nella mia modesta esperienza, mi ritrovo davanti a due genitori entrambi completamente neganti fin dalla fase della diagnosi. La piccola ha già subito il primo intervento chirurgico, sta già assumendo estratti pancreatici ed ha avuto i primi approcci con la fisioterapia respiratoria: ha la Fibrosi Cistica.

Abbiamo un lungo colloquio, ma le uniche cose che sembrano interessare i genitori riguardano solo l’apparenza: “Quando sarà dimessa? Potrà ricevere visite a casa? Potrà trascorrere il giorno di Natale infiocchettata con parenti ed amici?”. Rispondo gentilmente con le risposte di rito, lapalissiane. Sempre molto gentilmente cerco di riprendere in mano la situazione, descrivo nei dettagli quale sarà l’iter terapeutico e diagnostico che aspetta la piccola nei mesi successivi; dopo avermi lasciato parlare di visite e di vaccinazioni, mi fanno a bruciapelo domande a cascata:

“Secondo lei possiamo non dirlo? Si vedrà? Gli altri capiranno?”.

Questa bambina tanto attesa non deve assolutamente sembrare imperfetta, ma lo è e questo li destabilizza. È l’inizio. Vengono dimessi dopo pochi giorni, seguono i controlli in DH a cui si presentano sempre tutti e tre, da soli: totale assenza di altre persone della famiglia, mai un amato nonno.

Alle visite riferiscono sempre la stessa musica: “Tutto bene, tutto normale”...talmente normale che fanno visite volando: “No, la fisioterapista non serve, Beatrice è bravissima, fa la fisioterapia respiratoria da sveglia e da addormentata! No, la dietista non serve, la bambina è bravissima, finisce tutto il latte...anzi, le ho fatto assaggiare anche una centrifuga di frutta biologica!”. L’unico operatore che i genitori accettano è la psicologa, ma solo perché io e lei abbiamo un trucco: entriamo insieme in visita!

Che frustrazione non riuscire ad agganciarli! Vederli così neganti mi fa sentire inutile, eppure loro paiono soddisfatti di me, restano male se non sono io a visitarla; la madre mi scrive fiumi di mail, mi chiede consigli che poi non segue...ed allora perché?

Passano i mesi e la scena cambia, la piccola bambina perfetta, perfetta non lo è più: Beatrice è sempre stata piccolina, la crescita prima rallenta e poi si interrompe. Si fanno esami che risultano tutti nella norma, si affronta in modo diverso il tema dell’alimentazione, si raccolgono diari alimentari, recall delle 24 ore, ma tra il dire ed il fare c’è qualcosa che stride: non emerge mai la verità.

Entrano in visita sempre volando, ora la piccola vorrebbe muoversi, toccare, camminare, scoprire, ma loro se la tengono ben stretta, se la passano l’uno l’altra, cantando canzoncine e ballando con la piccola in braccio. “No, nessuna consulenza, Beatrice è bravissima, no, nessun ricovero, non c’è problema, no, nessun esame di imaging, la bambina sta bene, perché radiazioni?”. Ed intanto si lanciano occhiate assassine, mezze parole offensive; cade il ciuccio in terra, la madre strilla, il padre si precipita a raccogliarlo, va a lavarlo e lei continua a strillare: “Buttalo via!!!”... con la stessa intonazione con la quale la regina di cuori avrebbe detto: “Tagliategli la testa!!!”.

Beatrice ha quattro anni, mai un ricovero, per fortuna, mai una importante riacutizzazione polmonare, mai una colonizzazione da *Pseudomonas*, ma quanto è duro andare avanti così, per lei, per i genitori e per noi.

Fare il bene della bambina: questo è quello che dovrei fare. Ce la metto sempre tutta, ma giuro che ultimamente è così frustrante!

Psicologo 1

Il rapporto dell’équipe del Centro FC con i genitori di Beatrice è stato molto difficile a partire dalla comunicazione della diagnosi. Sia padre che madre, infatti, si dimostravano piuttosto increduli alle parole del medico e cercavano di mettere in discussione ciò che veniva loro riferito, perché non credevano che la loro bambina potesse avere una malattia tanto brutta.

Entrambi i genitori sono laureati e dimostrano di avere un buon livello culturale e questo ha reso ancora più difficile per i curanti del Centro tenere testa alle loro idee e al loro orientamento nella gestione della malattia.

Beatrice è stata operata alla nascita per ileo da meconio e pertanto nei primi mesi di vita è stata una bambina molto seguita dal Centro, soprattutto dal punto di vista medico-chirurgico e nutrizionale.

I genitori hanno vissuto gli assidui controlli dei primi mesi in modo persecutorio: per essi venire alla visita in DH, significava incontrare persone che ricordavano loro che la bambina era malata e che esageravano le sue condizioni di malattia. Pertanto, entrambi i genitori nel tempo hanno sviluppato un atteggiamento



difensivo di negazione verso la malattia, sminuendo continuamente le indicazioni che venivano loro date per la cura della figlia e aumentando la propria diffidenza e sfiducia nei confronti di tutta l'équipe curante, opponendosi alle indicazioni che venivano loro date, soprattutto dal punto di vista alimentare. Nonostante infatti Beatrice avesse avuto fin dall'inizio una crescita scarsa e difficile, i genitori non hanno mai aderito alle indicazioni date dalle dietiste per aiutare la bambina a prendere peso, ritenendo i propri metodi migliori e più adeguati al benessere della figlia.

I genitori spesso hanno verbalizzato la loro opposizione alle indicazioni date da medici e consulenti del Centro, rifiutandosi per esempio di effettuare l'annuale radiografia al torace e disertando più di una volta le visite di controllo o gli incontri con i consulenti.

L'atteggiamento diffidente e scettico verso il Centro si è sempre concretizzato nella loro paura che la bambina potesse contrarre delle infezioni nel venire alla visita in Ospedale, che essi hanno sempre vissuto non come un luogo di cura, ma come un "luogo di malattia", ovvero quel luogo dove tutti considerano Beatrice malata e la vogliono curare a tutti i costi. Questo ha reso le visite sempre più complesse via via che la bimba cresceva, poiché i genitori le hanno sempre impedito di camminare nella stanza e di toccare alcunché intorno a lei, per paura delle infezioni. Così facendo hanno accresciuto il suo disagio per non potersi muovere serenamente e liberamente in un ambiente che nel tempo ha percepito come negativo e persecutorio; infatti inizia a piangere non appena mette piede nella stanza della visita.

Anche la figura dello psicologo è sempre stata vissuta dai genitori come qualcosa "di troppo", poiché la loro negazione della difficoltà li porta a rifiutare qualsiasi aiuto che non parta da una loro richiesta. Per questo mi sono sempre rivolta a loro con prudenza, partecipando alle visite in modo discreto.

Psicologo 2

Parlare di Beatrice, e soprattutto della sua famiglia, è sicuramente impegnativo, così come in altri e forse tutti quei casi in cui si percepisce che non si riescono a creare alleanza e fiducia reciproca, elementi invece indispensabili per camminare verso obiettivi positivi della cura.

Dovessi narrare questo nucleo familiare a chi non lo conosce direi che di Beatrice c'è poco da dire: è una bambina che di struttura non ha alcun problema, buona la sua capacità relazionale e di sviluppo, ha sfortunatamente la fibrosi cistica ma si è adeguata alle richieste di cura che la mamma le ha fatto, si fa lavare il naso, prende gli estratti, insomma non molto da segnalare. Non ama molto mangiare e non è curiosa del cibo e questo rappresenta sicuramente il suo problema più grande, perché gli adulti intorno a lei su questo cibo puntano molto: la vorrebbero più grassa e meno disappetente. Anche i curanti puntano molto su questo aspetto e ad ogni controllo il cibo, la bilancia e le modalità con cui la bambina mangia sono sotto i riflettori.

In realtà Beatrice di questo non si accorgerebbe minimamente, se non fosse per gli atteggiamenti derivanti dalla difficoltà materna. Direi che nell'affrontare e cercare di risolvere le esigenze nutrizionali della bambina abbiamo spostato il riflettore dall'analisi nutrizionale di Beatrice sulla mamma, costruendola come una persona inadeguata ad agevolare il cambiamento dello stile alimentare della bambina. La madre ha percepito la nostra sfiducia ed ha sicuramente spostato sulla bambina quell'ansia per il cibo, divenuto così un problema anche per la piccola. Il problema quindi si è allargato ed ha coinvolto Beatrice, la mamma e noi!

Forse dovremmo interrogarci di più sui sistemi personali su cui la nostra comunicazione è caduta, sulla storia della bambina con i

suoi genitori, forse dovremmo chiederci come potevamo agevolare diversamente un ruolo costruttivo dell'accudimento materno e perché lo abbiamo invece appesantito. Dovevamo valutare che Beatrice è una figlia attesa, ma che è arrivata in un momento specifico della vita dei genitori; forse poteva essere importante raccogliere alcune informazioni relative alle dinamiche familiari su cui la nascita si è collocata. Potevamo talvolta lasciarci un tempo più lungo per capire cosa quei genitori ci dicevano di se stessi.

Occorre valutare anche altri aspetti della dimensione tempo: la mamma di Beatrice ha avuto da parte nostra una sollecitazione sul come riusciva a nutrire la bambina, molto precocemente, subito dopo la diagnosi, verosimilmente in una fase in cui l'elaborazione di tale lutto era ben lontana forse anche solo da essere affrontata.

Inoltre è opportuno valutare quanto una comunicazione di svalutazione su quell'area della crescita possa essere stata minacciosa per la mamma e in particolare per quella mamma, sulle sue personali convinzioni ed esperienze, da cui ogni volta cercava di attingere per dimostrare che ciò che sosteneva aveva un senso; valutare quanto la sua ostinazione a voler sostenere le proprie convinzioni sull'alimentazione della figlia non sia stata per noi irritante ed abbia ostacolato una nostra possibilità vera di negoziazione, di scelta condivisa, di possibili strade alternative della nutrizione.

Alcune di queste riflessioni, convogliate su un lavoro finalizzato a considerare l'analisi della struttura della madre, i significati del suo ruolo sulla figlia (protezione), la valutazione delle relazioni familiari, hanno potuto far sì che essa abbassasse le proprie difese: il risultato successivo è stato rendere più libera Beatrice nei propri comportamenti. La mamma ha allentato parte della pressione sulla bambina e questa ha avuto più leggerezza ad esprimere se stessa sul cibo, quell'area della relazione precoce che risultava in realtà essere la sola veramente colpita sia nelle risorse materne sia nelle risorse della figlia.

Di fatto oggi Beatrice non è cambiata e non ha subito molto in termini emotivi dallo stress materno, è solare e serena, molto curiosa, è una bambina che sa farsi convincere dalla mamma e che da questa è percepita come una bambina che cresce senza difficoltà. Insieme stanno bene. La mamma è più serena, ha progressivamente allentato il suo bisogno di centralità, la lascia più spesso in caso di impegni personali o di lavoro, ha imparato a organizzare la permanenza della bambina con altre persone con più rilassatezza (non più tutto blindato e in quarantena!).

Beatrice frequenta la scuola materna con una riduzione oraria nel pomeriggio, si trattiene anche per il pasto, ha iniziato ad assaggiare tanti nuovi alimenti; va a danza. La strada è ancora lunga ma nel bisogno di accompagnare le persone verso un cambiamento è impossibile pensare di forzare ciò che non appartiene loro. Questa linea sarebbe accettabile solo in presenza di un rischio clinico importante, se dovessimo prendere decisioni sia sanitarie sia giuridiche più drastiche; in assenza di tutto ciò, quando i sistemi personali camminano seppur lentamente, si deve sfruttare la loro capacità residua di far fronte ai problemi e alle difficoltà.

3. ANALISI BIOETICA DELLA STORIA DI BEATRICE

3.1 Presentazione sintetica dei soggetti/attori morali

Paziente: bambina di 4 anni affetta da FC; primo mese di vita in ospedale (operata per ileo da meconio); insufficienza pancreatica, sviluppo psicomotorio regolare, crescita ponderale scarsa (tra il 3 e il 10 percentile), curva di crescita regolare. Durante i controlli al Centro FC e al Servizio di Supporto la bambina appare allegra, curiosa, ma bloccata nei movimenti dai genitori (soprattutto dalla madre) che hanno forti timori delle infezioni; non ha sviluppato un rapporto sereno con i sanitari, infatti piange non appena entra in ambulatorio per la visita. Frequenta da poco la scuola materna, dove ha iniziato anche a pranzare. Recenti miglioramenti vengono segnalati da dietista e da psicologo 2 che la osserva più frequentemente presso il Servizio di Supporto.

Padre: ultraquarantenne, buon livello culturale (libero professionista laureato); presente alle visite, collaborante ma un po' in secondo piano rispetto alla moglie che spesso resta a parlare con il personale sanitario, chiedendo a lui di portare la figlia fuori dall'ambulatorio (bimba tenuta sempre in braccio, sul passeggino o sulle spalle). Atteggiamenti superficiali e spesso ironici con il personale infermieristico per gli aspetti burocratici, sguardi sospettosi e di controllo dell'ambiente e dei movimenti del personale.

Madre: primipara ultraquarantenne, buon livello culturale (laureata), accompagna sempre la bambina alle visite, regolare presenza agli appuntamenti fissati. Con il personale sanitario si mostra generalmente sfuggente, oppositiva, diffidente, ha un atteggiamento negante e avendo competenze di tipo nutrizionali tende a sfuggire alle indicazioni date e alle "verifiche" del proprio operato (anche per gli aspetti fisioterapici). Impedisce alla bambina di muoversi liberamente e di toccare gli oggetti presenti nei locali del Centro FC, dove la fa stare il minimo indispensabile; gestisce in prima persona i colloqui con i curanti, spesso in assenza della figlia e del marito. Ha richiesto di avere un unico medico di riferimento; rifiuta di sottoporre la figlia alle annuali RX torace per paura delle radiazioni; esprime numerosi dissensi rispetto alle indicazioni e alle consulenze offerte. Dopo l'inserimento della figlia alla scuola materna si registrano alcuni miglioramenti relazionali, segnalati da dietista e da psicologo 2 che ha seguito nel tempo la donna e ne ha quindi una conoscenza più approfondita.

Personale sanitario:

Infermieri: descrivono rapporti molto superficiali con i genitori limitati solo agli aspetti burocratici in un clima di sospetto, di controllo, di ironia; la relazione con Beatrice è quasi inesistente in quanto loro vedono la bambina solo mentre "saetta" nei corridoi sulle spalle del padre. Si sentono feriti, infastiditi nel percepire un atteggiamento di "controllo" nei loro confronti. Essi non sono presenti alla visita: questo elemento potrebbe essere modificato con qualche possibile vantaggio?

Fisioterapista: rapporto faticoso e poco gratificante, in quanto la madre impedisce di fatto molto spesso i reali controlli sulla bimba e rende impossibile verificare l'uso dei supporti (non li porta ai controlli), come se le consulenze venissero ritenute non necessarie ("va tutto bene!").

Dietista: rapporto faticoso, ma si segnala un recente significativo miglioramento: "Percepisco nella relazione con la famiglia due nuovi sentimenti: la fiducia e l'affidamento verso la mia figura. Per la prima volta mi sento soddisfatta e credo che anche i genitori, vedendo i risultati relativi alla crescita della piccola, finalmente lo siano".

Medici: insoddisfazione, frustrazione, disagio per gli atteggiamenti oppositivi, di diffidenza dei genitori; sofferenza per non riuscire a fare "il bene" di Beatrice nella misura e secondo le modalità da loro ritenute opportune.

Psicologi: grandi difficoltà nella relazione con i genitori, soprattutto con la madre; cercano di rintracciarne le motivazioni anche in possibili errori di approccio da parte dei curanti. I miglioramenti relazionali madre-figlia sembrano da potersi ricollegare all'inserimento di Beatrice nella scuola materna, in cui la bambina vive in autonomia anche il delicato momento del pasto.

Pediatra di base: è un soggetto morale che non compare nei contributi, ma comunque presente nella realtà; occorre valutare se ricercare in futuro contatti che potrebbero risultare utili (informazioni su aspetti clinici e non, mediazione nella relazione tra famiglia e curanti).

Personale del Servizio di Supporto: regolarmente frequentato da B. e genitori per visite e controlli; anche se non sono presenti contributi scritti, ad eccezione di quello di psicologo 2, il disagio degli operatori è simile a quello del personale del Centro FC.

Personale scolastico: è un soggetto rimasto sullo sfondo, ma potrebbe essere maggiormente coinvolto: il Servizio di Supporto può proporre incontri per fornire informazioni sugli aspetti nutrizionali e la somministrazione dei farmaci, nel rispetto della privacy della famiglia. In queste occasioni ci sarebbe forse la possibilità di comprendere/monitorare maggiormente la relazione madre-figlia ed incidere positivamente su alcune criticità.

3.2 Diritti e Doveri dei soggetti morali

Personale sanitario FC e pediatra di base:

- dovere di tutelare la salute della paziente: il bene di Beatrice, in quanto minore, è il "valore guida" degli operatori;
- dovere di non nuocere: i professionisti sanitari devono valutare le reali e potenziali ricadute negative delle proprie azioni ed omissioni su Beatrice;
- dovere di fornire ai genitori e, compatibilmente con l'età, alla paziente minore un'adeguata informazione su diagnosi, prognosi, terapie e possibili alternative (con i relativi rischi/benefici);
- dovere di rispettare le scelte dei rappresentanti legali solo nella misura in cui risultano coincidere con il miglior interesse



della minore: il dovere di tutela dei sanitari verso Beatrice è indipendente dalla potestà genitoriale e potrebbe anche confliggere con essa (possibile coinvolgimento del giudice tutelare come arbitro tra coloro che devono tutelare la minore);

- dovere di riservatezza e segreto professionale: i sanitari non possono ad esempio contattare il personale scolastico di Beatrice all'insaputa o contro il volere dei genitori;
- dovere di cura nel rispetto dei criteri di equa allocazione delle risorse (in senso economico-organizzativo): le richieste dei familiari di Beatrice, come quella di avere un unico medico di riferimento, devono essere accolte sulla base di una valutazione che tenga conto anche del valore di giustizia (equa allocazione delle risorse).

Paziente minore:

- diritto ad una vita qualitativamente dignitosa, nel rispetto dei diritti fondamentali;
- diritto alla tutela della salute e alla cura sulla base del proprio migliore interesse: il bene di Beatrice potrebbe non coincidere con quello ipotizzato e perseguito dai genitori e/o dai curanti;
- diritto alla privacy.

Genitori della paziente minore:

- dovere di tutela della figlia minore: tale dovere non corrisponde al diritto alla libertà dei genitori di Beatrice, ma al diritto di Beatrice al suo bene;
- diritto di formulare una personale ipotesi di ciò che può essere il bene della figlia e della famiglia;
- diritto ad un'adeguata informazione su diagnosi, prognosi, terapie e possibili alternative (con i relativi rischi/benefici);
- diritto al consenso e al dissenso in merito alle proposte diagnostico-terapeutiche relative alla figlia: tale diritto non coincide con quello costituzionale (art. 32 Cost.) all'autodeterminazione in merito alla salute (propria), ma è strettamente connesso con il dovere di tutela della figlia minore. Il bene di Beatrice resta il "valore guida" per genitori e professionisti sanitari;
- diritto di rivolgersi ad altri curanti per una seconda opinione o per le cure della figlia;
- diritto alla privacy;
- dovere di non sprecare le risorse (in senso economico-organizzativo) pubbliche allocate per la cura della figlia.

Personale scolastico:

- dovere di collaborare alla tutela del benessere di Beatrice nel rispetto dei doveri e dei limiti insiti nel proprio ruolo;
- dovere di rispettare la privacy di Beatrice e della sua famiglia.

3.3 Problematiche etiche della storia

Ogni storia clinica è caratterizzata da una molteplicità di aspetti etici non sempre facilmente rilevabili; l'analisi fin qui svolta dovrebbe risultare propedeutica alla loro individuazione. Mettere a fuoco le criticità etiche equivale a poter orientare la ricerca di strategie atte alla gestione/soluzione delle stesse. In molti casi clinici si generano dei conflitti di valori che impongono scelte definite tragiche dal linguaggio bioetico, in quanto ogni possibile soluzione dovrà contemplare il sacrificio di un valore, quindi la sofferenza morale di qualche soggetto protagonista della storia.

Nel caso di Beatrice arrivano a confrontarsi e scontrarsi l'autodeterminazione dei genitori e l'autonomia ("scienza e coscienza") dei curanti, la libertà/potestà genitoriale e il bene della minore. Tutto sembra ruotare intorno ad un tema: qual è il bene di Beatrice? Genitori e curanti interpretano diversamente, almeno in parte, l'interesse della bambina.

Quali le conseguenze di questo conflitto?

Personale sanitario:

disagio/sofferenza:

- per veder disattese o parzialmente accolte le indicazioni date nel "migliore interesse" di Beatrice;
- per la scarsa fiducia, se non addirittura diffidenza e ostilità, dei genitori circa il loro operato;
- per non riuscire ad instaurare un rapporto diretto, sereno e più proficuo con Beatrice.

PROBLEMATICHE ETICHE DELLA STORIA DI BEATRICE

LA RELAZIONE DI CURA: CONDIZIONAMENTI DEL RAPPORTO MADRE-FIGLIA.

IL BENE DI BEATRICE: LA DIVERSA IDEA DEI GENITORI E DEI CURANTI.

IL DISSENSO DEI GENITORI: UN DIRITTO?

VALUTAZIONE DELL'ACCUDIMENTO GENITORIALE: QUALI I LIMITI E I DOVERI DEI CURANTI?

"SEGNALAZIONE" DI UN CASO AI SERVIZI SOCIALI: QUANDO E' UN DOVERE DEI CURANTI?

IL DISAGIO DEI CURANTI: QUALI SUPPORTI PER LA GESTIONE?

LA RELAZIONE DI CURA: QUALI I MARGINI E LE STRATEGIE DI MIGLIORAMENTO?

Genitori:

- disagio/sofferenza:

per sentirsi eccessivamente guidati, osservati, giudicati inadeguati da parte dei curanti;

- per sentirsi “costretti” a mettere la propria figlia in mani di persone di cui non si fidano pienamente e a portarla in un ambiente che percepiscono pericoloso per il suo bene.

Beatrice:

presumibile disagio/sofferenza:

-per la percezione della tensione dei genitori;

-per non stare bene nell’ambiente di cura (nonostante l’accoglienza e gli sforzi dei curanti).

Chi e in che modo può maggiormente tutelare/fare il “bene” di Beatrice e non nuocerle?

Se questo è il quesito centrale, dovrà essere accolta anche una molteplicità di ulteriori domande su cui l’équipe curante potrà confrontarsi in vista della gestione del caso in oggetto e di altri con simili criticità:

- Fino a che punto i curanti devono rispettare le scelte dei genitori di un paziente minore, senza trasformarsi in complici delle violazioni dei suoi diritti?

- Chi ha il dovere di intervenire a tutela del minore e come?

- Qual è il segnale di fronte al quale i curanti sono tenuti (dovere etico-deontologico e giuridico) ad intervenire per il bene del minore, anche a rischio di procurare sofferenza in tutta la sua famiglia?

- La segnalazione ai Servizi Sociali, per una valutazione più approfondita del caso, può essere ritenuto un intervento adeguato e proporzionato?

3.4 Strategie alternative

Quali strategie si possono ancora sperimentare per il bene di Beatrice, limitando per quanto possibile il grado di sofferenza del maggior numero dei soggetti morali coinvolti in questa storia?

Dai contributi dei professionisti sanitari emerge con chiarezza che la madre è percepita come la fonte delle maggiori criticità della relazione di cura, con ripercussioni su tutti i soggetti morali. Il disagio degli operatori necessita di essere accolto e ascoltato, ma al contempo occorre non perdere di vista l’obiettivo principale, il “valore guida”: il bene di Beatrice. L’équipe ha verso la minore dei doveri di cura di carattere etico, deontologico e giuridico che non lasciano aperto il campo a grandi valutazioni soggettive. Individuare con chiarezza i doveri è essenziale, ma non equivale a mettere a fuoco anche le strategie per assolverli; al contempo, mentre si progettano percorsi di cura e del prendersi cura, la conoscenza dei doveri può contribuire ad orientare i professionisti della salute, limitando il rischio di sprecare energie su fronti secondari o peggio ancora inopportuni.

Il bene di Beatrice: la diversa idea dei genitori e dei curanti.

Medico 2 propone di introdurre un elemento di novità nell’ormai sclerotizzata relazione tra i genitori di Beatrice e i curanti: offrire la possibilità di essere seguiti da un altro Centro FC allo scopo di “rifare il punto” sul bene di Beatrice con personale sanitario “non contaminato”. Nel rispetto

della libertà della famiglia, la nuova relazione di cura potrebbe stabilizzarsi o assolvere un ruolo momentaneo di mediazione/facilitazione. Medico 2 sottolinea inoltre l’importanza della modalità con cui ai genitori dovrà essere prospettata questa possibilità: non dovrà certamente apparire come un abbandono, un rifiuto o una punizione.

La relazione di cura: condizionamenti del rapporto madre-figlia.

Il Centro FC può intervenire su questo aspetto soprattutto mediante gli psicologi, dai quali sono emerse e potranno ancora emergere utili letture sui vissuti della madre, ma anche dei sanitari. Dato che l’inserimento di Beatrice alla scuola materna risulta aver già avuto alcune importanti ricadute benefiche, è presumibile che esse si estendano anche alla relazione di cura. Per non restare semplicemente in attesa, potrebbero essere organizzati alcuni contatti tra l’équipe curante e il personale scolastico, al fine di fornire adeguate informazioni sugli aspetti nutrizionali, sui farmaci eventualmente da somministrare o sulla FC in senso generale. Progettare un intervento di questo tipo richiede ovviamente un’opera preliminare di condivisione con i genitori di Beatrice, nel rispetto del loro diritto alla riservatezza e alla libertà. Il personale scolastico generalmente accoglie di buon grado queste iniziative, per poter assolvere al meglio le responsabilità derivanti dalla gestione degli specifici bisogni di salute dei bambini. In questo scenario potrebbe inserirsi anche il Pediatra di famiglia con il quale l’équipe del Centro FC potrebbe concordare strategie o comunque realizzare periodici confronti.

Inoltre, la psicologa potrebbe proporre ai genitori di partecipare ad un progetto di Medicina Narrativa (v. rubrica di Medicina Narrativa di Orizzonti FC): dalla scrittura della loro storia potrebbero scaturire benefici per tutti, condivisioni e comunque nuove chiavi di lettura.

Il dissenso dei genitori: un diritto?

Il dissenso dei genitori ai percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (RX, integratori, consigli nutrizionali, trattamenti fisioterapici), è alla base della proposta di Medico 2 precedentemente illustrata: affidamento ad altro Centro FC per una “seconda opinione”.

Il tema del dissenso, particolarmente rilevante in tante storie di bioetica clinica, implica aspetti di varia natura, non solo etica, ma anche giuridica. Non intendo inoculare nei curanti dubbi o messaggi di medicina difensiva, ma accendere un riflettore sul fatto che il bene di Beatrice resta l’unico elemento vincolante per i curanti. Nel caso dei minori si rischia erroneamente di prendere a riferimento dei propri interventi professionali il diritto alla “libertà di cura” e all’autodeterminazione dei genitori; occorre invece ribadire con chiarezza che i genitori nei confronti dei figli minori hanno un dovere di tutela che limita fortemente le loro scelte. Forte di questa convinzione, l’équipe curante ha la possibilità di rileggere la storia della relazione di cura di Beatrice: di fronte ai dissensi dei genitori si è stati troppo accondiscendenti? Si è finito per negare a Beatrice il diritto ad una cura adeguata, venendo quindi meno ad un ben preciso dovere professionale?

Garantire al paziente minore cure adeguate nel rispetto della sua dignità: questo l’obiettivo/dovere dei curanti in vista del quale individuare strategie che aiutino i genitori a svolgere il loro ruolo di tutela. Non occorre trovarsi in situazioni a rischio vita



per scegliere di non accogliere un dissenso ritenuto lesivo del bene del minore: non è detto che i faticosi e dolorosi contrasti che possono generarsi tra curanti e genitori, causino solo ferite all'alleanza terapeutica. I curanti possono trovarsi nelle condizioni di non dover accogliere il diniego dei genitori di un minore, la cui fragilità non risulta sufficientemente tutelata. In questi casi si renderà necessario coinvolgere un terzo soggetto, il giudice tutelare: tale figura non esprimerà un giudizio di tipo medico sulle cure opportune, ma indicherà quale soggetto risulta in grado di tutelare maggiormente il minore.

“Segnalazione” di un caso ai servizi sociali: quando è un dovere dei curanti?

L'équipe curante dovrà chiarire al suo interno quando far scattare “l'allarme tutela” e prevedere, elaborando uno specifico protocollo (o avvalendosi di quelli esistenti nella propria struttura), molteplici e graduali piani di azione. Questa elaborazione, per quanto faticosa e non indolore, potrebbe risultare di aiuto nella gestione di quei casi in cui si corre il rischio di essere troppo tolleranti nei confronti dei genitori, ma poco solidali con l'unico soggetto che si ha il dovere etico, deontologico e giuridico di tutelare: il minore.

Il disagio dei curanti: quali supporti per la gestione?

Dai contributi sembra emergere un bisogno di maggior ascolto e supporto per la gestione di questo disagio: il Centro FC potrebbe prevedere allo scopo specifici incontri, in cui alle competenze di tipo psicologico (già presenti come risorsa interna) potrebbero essere affiancate quelle degli

assistenti sociali, degli esperti di diritto minorile e di etica.

Conclusioni

Dal momento che solo due membri dell'équipe curante (psicologo 2 e dietista) hanno rilevato segnali di miglioramento nella storia di Beatrice, si ritiene opportuno che il personale del Centro FC si confronti ancora sul tema: i contributi prospettano scenari fortemente dicotomici. Riflettere sulle strategie alternative e realmente percorribili, può aiutare a non rimanere intrappolati in pregiudizi, in stereotipi che inevitabilmente possono prodursi in situazioni critiche gestite da lungo tempo: occorre ricercare aperture per guardare in avanti in modo costruttivo e non tanto volgersi indietro, con il rischio di finire per giustificare solo il proprio operato.

Il tema spinoso del dissenso alle cure, soprattutto nel caso di minori, necessita di complesse valutazioni e bilanciamenti che esulano dall'ambito strettamente sanitario: pertanto è bene che l'équipe curi la propria formazione anche in tal senso, confrontandosi con professionisti che abbiano competenze specifiche nella gestione degli aspetti socio-giuridici della cura.

Al termine di questa analisi si evince che la complessa attività del giudizio etico non può prescindere da una valutazione globale e contestualizzata della storia, in cui i vari soggetti/attori morali non recitano mai monologhi, ma interagiscono secondo logiche purtroppo non sempre ben individuabili e tanto meno del tutto controllabili.

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



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: C. Riso

“IL PENTOLINO DI ANTONINO”

In occasione del Convegno Nazionale SIFC 2015, è stato presentato un lavoro di ricerca svolto presso il Centro FC di Rovereto dal titolo “VIVERE LA FIBROSI CISTICA: significati e contesti”.

L'idea di tale progetto è nata in seguito ad una riflessione in merito alla possibilità, in ottica di miglioramento dell'aderenza, di “entrare” nel mondo dei ragazzi affetti da fibrosi cistica. A tal proposito è nata l'idea di utilizzare nei colloqui clinici un libro per bambini, suggerito dalla letteratura per le patologie croniche: “Il pentolino di Antonino” di Isabelle Carrier.

La storia del piccolo Antonino è quella di un bambino che si porta sempre appresso un pentolino, con tutto ciò che comporta a livello di ostacoli nell'affrontare la quotidianità. L'incontro con una persona aiuta il protagonista a gestire questa diversità, in modo che il pentolino da ostacolo diventi risorsa. Il pentolino è metaforicamente tutto ciò che comporta la malattia cronica (terapie, visite, ospedalizzazioni).

uno spazio dedicato all'ascolto di se stessi e delle persone incontrate nella propria vita, arricchisce, ridefinisce e dona significato.

Entrando nello specifico della ricerca la raccolta e l'analisi dei dati è stata svolta da Febbraio 2015 a Settembre 2015 su un campione di 10 pazienti (7 femmine e 3 maschi) di età compresa tra i 17 e i 44 anni.

Il progetto comprendeva un primo colloquio audioregistrato nel quale psicologa e paziente leggevano assieme il libro “Il pentolino di Antonino”. Successivamente venivano fatte delle domande al paziente (“Cosa le fa pensare questa storia? Trova delle analogie con il suo percorso di vita? Quali sono gli elementi che la sollevano maggiormente e quali la preoccupano?”) allo scopo di comprendere quali elementi del libro fossero presenti nella sua storia di vita.

Dalla trascrizione dell'intervista, considerando anche le osservazioni sul comportamento non verbale, si è potuta fare l'analisi tassonomica, identificando sia parole specifiche che definizioni concettuali legate al percorso di vita, a preoccupazioni e ad elementi di benessere soggettivi.

A distanza di un breve periodo è stato fatto un secondo colloquio presentando al paziente su dei cartoncini le parole chiave emerse dal primo colloquio chiedendogli di ordinarle secondo la sua personale logica e di pensare a voce alta.

... Il pentolino di Antonino

Isabelle Carrier



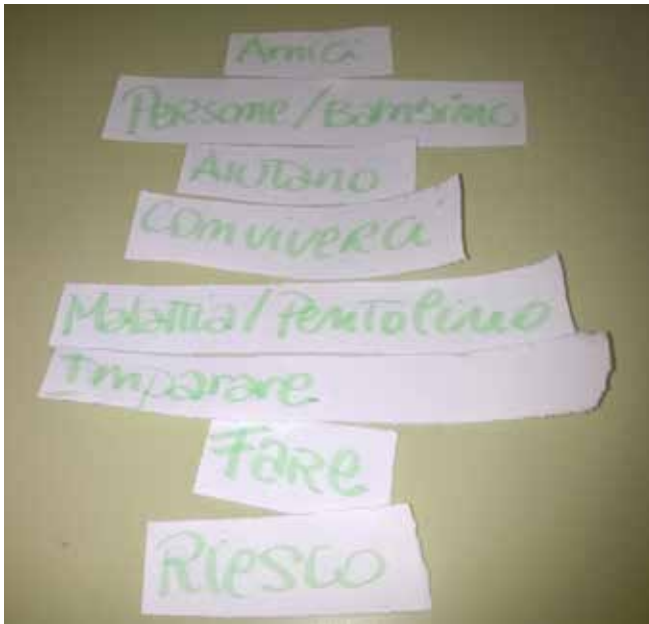
Radio Magica
FONDAZIONE ONLUS

Kie
EDIZIONI

Un libro destinato ai piccoli può aiutare anche i più grandi? La risposta è stata positiva; aiuta perché come sempre il mondo dei piccoli fatto di semplicità e genuinità entra “in punta di piedi” nell'esperienza degli adulti fornendo un modo diverso per guardare la realtà.

Promuovere il racconto della propria storia di vita leggendo prima la storia di Antonino è stato produttivo e profondo da un punto di vista psicologico e sociale; la creazione di





Il riscontro avuto da parte dei pazienti ha dato delle letture molto interessanti:

- *Ci sono un sacco di persone che dicono che quello che ho è un problema, ma secondo me le persone si sbagliano. Io penso che la mia malattia sia un esempio che ti permette di affrontare molti ostacoli. Non vuol dire che essere malati non si può fare nulla, anzi è grazie alla malattia che una persona può diventare più grande e arrivare a concludere o iniziare i propri desideri. Questo accade perché secondo me ti dà un input maggiore [...] Ma che dire, se non avessi la Fibrosi Cistica non penso sarei la persona forte e solare che sono ora.*
- *La patologia è stata data per “volere” di Dio, e questo in qualche modo ne offre una storia meritevole di essere raccontata. Il pentolino identificato con la malattia è e deve essere sempre pulito perché se è pulito si sta bene, ci si sente bene. Se il pentolino non è pulito questo va ad interferire con la nostra storia e non ci viene permesso di vivere bene la propria vita [...]*
- *Ho sempre parlato della mia malattia dicendo “il mio problema”. Ma, in fondo, perché chiamarlo “problema”? In un famoso film viene detto: “Il problema non è il problema. Il problema è il tuo atteggiamento rispetto al problema”. Ed è proprio così. Perché chiamarlo problema quando in fondo fa parte della tua vita, fa parte di te, e in un qualche modo è anche grazie a lui se oggi sei la persona che sei? Devi imparare a convivere senza che quest’ultima condizioni il tuo vero modo di essere, tutto qui. Fin da piccola ho sempre avuto paura che, in un modo o nell’altro, la mia malattia avrebbe condizionato le mie amicizie, mi avrebbe fatta mettere in un angolo dagli altri, mi avrebbe in un qualche modo discriminata. Crescendo questa paura si è trasformata, e la mia più grande preoccupazione nel dirlo agli altri era che avessero potuto trattarmi diversamente, con compassione, come se fossi fatta di cristallo. E non era affatto quello che volevo. Volevo solo vivere tranquillamente nello stesso modo in cui lo facevano gli altri miei amici. [...] Sono fiera di quello che sono diventata, grazie a me ma soprattutto grazie a loro. Perché in fondo, senza Fibrosi Cistica, io non sarei io!*
- *Il pentolino è l’“amico immaginario”, è qualcosa che ti può aiutare anche per star bene con la patologia. E l’amico*

immaginario è fatto di tutte le persone importanti della sua vita (i genitori, gli amici), sono le persone che l’hanno aiutata nei momenti no e ci sono anche ora quando ha qualche problema [...] ognuno con la sua particolarità le ha passato qualcosa di importante, soprattutto il sentire che sei come loro, e l’aiuto a convivere con la malattia. Per lei convivere con la malattia significa essere come loro e sentirsi come loro. Queste persone permettono di “riuscire a fare”. Devi essere sia tu a crearli questi legami (non di sangue) decidendo di aprirti, di parlarne nel modo più normale possibile in modo che le persone ti comprendano senza avere paura, e una parte ce l’ha la fibrosi cistica che è un modo di “selezione naturale” delle persone, ossia chi decide di starti vicino sapendo che hai e vivi con questa patologia è perché ha scelto di farlo ed è predisposto ad un tipo di relazione, che è profonda.

Al termine dell’incontro è stato chiesto a ciascuno di rispondere a due domande: 1. “Quanto spesso fa la terapia e la riabilitazione?” (scala Likert); 2. “Gli aspetti consigliati dai sanitari li segue per se stesso e il suo benessere? E perché?”.

9 pazienti su 10 hanno riutilizzato le parole chiave emerse dal primo colloquio per ri-raccontarsi nel secondo, con una modalità maggiormente rivolta agli aspetti di sé, facendoci riflettere anche sulla funzione catartica del libro.

Le terapie e la riabilitazione vengono svolte quasi sempre o sempre nel 70% dei casi, quale autoresponsabilizzazione, mentre le motivazioni che spingono i pazienti alla compliance terapeutica variano tra elementi intrinseci (perché ci tengo a stare bene, fare una vita più serena, per mantenere se stessi sani) a quelli più estrinseci.

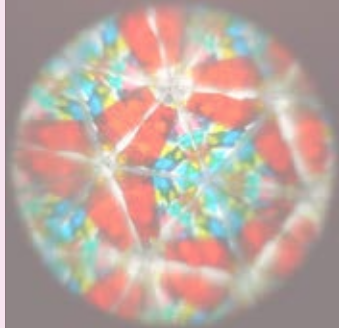
Questa esperienza ci ha permesso di adottare uno sguardo antropologico sul paziente, andando ad ascoltare come si racconta in relazione alla malattia, ma non solo. Gli operatori coinvolti si sono ritrovati a sorprendersi del fatto che i problemi dei pazienti sono amplificati dalla condizione di malattia, ma non limitati a questa.

È noto ormai che una visita “disease” e “doctor centred” rischia di fallire, perché i soli protagonisti sono la malattia e il medico; mentre la narrazione delle storie diviene la componente qualitativa delle epidemiologie, ciò che rende “abitare” le tabelle e invita a guardare al di là dei numeri (G. Tognoni, 2005). Raccogliere storie significa costruire spazi che restituiscono voce, parola e dignità al paziente; l’ascolto genera possibilità nuove e stimola le risorse interiori per affrontare e gestire in modo proattivo le esperienze di vita e di malattia.

Laura Franceschini, Psicologa, Centro Fibrosi Cistica – U.O. di Pediatria, Ospedale di S. Maria del Carmine, Rovereto
(laura.franceschini4@yahoo.it)

Riferimenti bibliografici:

- Carrier I. (2009). *La petite casserole d’Anatole*; tr. It. Jus M., Milani P. (2011). *Il pentolino di Antonino*, Kite Edizioni, Padova
- G. Tognoni (2005). *Aneddoti, blog, storie e persone. La narrazione come priorità infermieristica? Assistenza infermieristica e ricerca*



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

PATIENT-REPORTED SYMPTOMS AND FUNCTIONING AS INDICATORS OF MORTALITY IN ADVANCED CYSTIC FIBROSIS: A NEW TOOL FOR REFERRAL AND SELECTION FOR LUNG TRANSPLANTATION

Solè A, Pèrez I, Vázquez I, Pastor A, Escrivà J, Sales G, Hervàs D, Glanville AR, Quittner AL.

J Heart Lung Transplant 2016; 35:789-794

RIASSUNTO

La fibrosi cistica (FC) rappresenta il 26% delle indicazioni per i trapianti di polmone eseguiti in tutto il mondo. Nonostante il numero dei pazienti con FC sottoposti a trapianto, le indicazioni e i tempi di inserimento in lista rappresentano una fase delicata e complessa per i clinici: l'inserimento in lista è una decisione complicata e deriva dalla valutazione complessiva di diversi indicatori di gravità della malattia tra cui il FEV₁, l'alterazione degli scambi gassosi, la necessità di ventilazione non invasiva, lo stato funzionale, l'ipertensione polmonare. Nonostante esistano diversi modelli di previsione di sopravvivenza, ogni anno ancora il 30% circa dei pazienti con FC muore prima di essere inserita in lista di attesa per TP o mentre è ancora in lista.

Questo studio si è posto l'obiettivo di valutare se specifici punteggi del CFQ-R forniscano un ulteriore vantaggio agli strumenti convenzionali per identificare la tempistica di inserimento dei pazienti in lista di attesa per trapianto polmonare e la mortalità in lista di attesa. Il disegno dello studio è prospettico ed è stato condotto in pazienti, seguiti presso il centro FC adulti e l'unità di Trapianto Polmonare dell'Ospedale universitario La Fe Di Valencia, in lista di attesa per trapianto polmonare o non ancora in lista.

Il campione comprendeva 152 pazienti di età >14 anni visti dal Gennaio 2010 al Gennaio 2015, di cui il 24% era in lista d'attesa per trapianto. I pazienti sono stati seguiti dall'arruolamento fino a un periodo di follow-up di almeno due anni o fino a trapianto o morte. I dati sono stati raccolti trimestralmente secondo protocolli standard e includevano età, altezza, peso, BMI, spirometria, esame dell'espettorato, peso, 6MWT, saturazione di O₂ in aria ambiente, condizioni cardiache, insufficienza pancreatica, diabete mellito, colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* o da *Stafilococco aureo* o altra colonizzazione batterica, numero di riacutizzazioni gravi, e le risposte al questionario CFQ-R. Nei casi più gravi (FEV₁ < 35% del predetto) è stato anche effettuato almeno un ecocardiogramma ogni anno e sono stati inoltre eseguiti TC ed emogasanalisi.

Dall'analisi dei risultati è emerso che lo score di funzionamento fisico (PFD) del CFQ-R predice la mortalità in pazienti con fibrosi cistica in stadio avanzato di malattia meglio dei parametri abituali. A parità di FEV₁, un suo punteggio basso si associa ad un aumentato rischio di morte. Per i pazienti con FEV₁ < 30% predetto e un basso punteggio del PFD il tasso di mortalità a due anni è stato del 35% circa. Il migliore modello sia per l'inserimento in lista che per predire la mortalità sarebbe composto dal FEV₁ e dallo score di funzionamento fisico del CFQ-R. Anche un basso punteggio della percezione dello stato di salute (un altro item del CFQ-R), associato a una elevata frequenza cardiaca, ha, inoltre, mostrato una più alta tendenza alla mortalità.

IL COMMENTO DEL CLINICO

Sulla base del lavoro di Kerem et al. del 1992 un valore di FEV₁ < 30% del predetto è stato riconosciuto come il valore di funzionalità polmonare al quale corrispondeva una mediana di mortalità entro i due anni del 50%. Tuttavia è noto che con valori simili di funzionalità polmonare alcuni pazienti conducono una vita abbastanza normale con malattia stabile, mentre altri peggiorano progressivamente con un aumentato rischio di mortalità. D'altra parte, alcuni pazienti con migliore funzione polmonare vanno incontro a un improvviso declino che può culminare nella morte durante la valutazione per la messa in lista per trapianto o subito dopo il trapianto.

Le misure che indicano lo stato di salute e la qualità di vita percepiti dal paziente potrebbero, invece, fornire informazioni uniche per facilitare il processo decisionale di inserimento in lista e per fornire dati sulla frequenza e la gravità dei sintomi respiratori non accertati dagli strumenti convenzionali. Il CFQ-R è uno strumento specifico per la malattia che misura la salute connessa alla qualità di vita ed è stato sviluppato per misurare gli effetti della malattia e dei suoi trattamenti sul

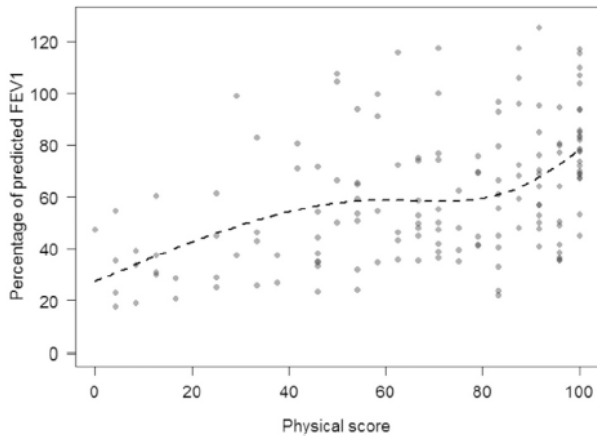


Figure 1 Relationship between Physical Functioning scores and % predicted FEV₁. Lower Physical Functioning scores were consistently related to lower FEV₁ values. However, a lower % predicted FEV₁ can be associated with a wide range of Physical Functioning scores (0–100).

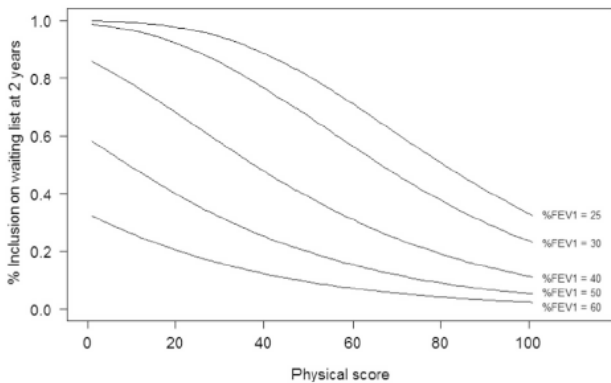


Figure 2 Association between baseline Physical Functioning scores, % predicted FEV₁, and probability of inclusion on transplant waiting list at 2 years. Physical Functioning scores were associated with a higher probability of inclusion on waiting list for the same lung function (% predicted FEV₁).

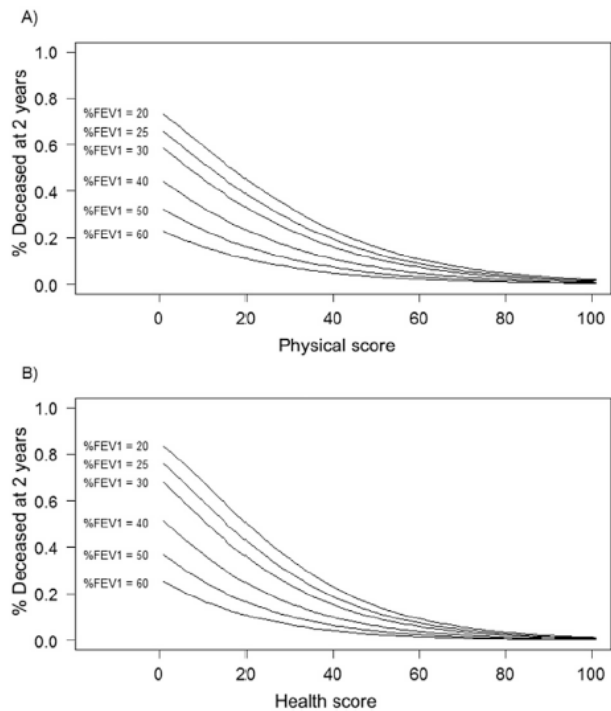


Figure 3 Association between (A) baseline Physical Functioning and (B) baseline Health Perception scores, % predicted FEV₁, and probability of death at 2 years. Lower CFQ-R scores were associated with a higher probability of death.

funzionamento quotidiano in diversi settori (ad esempio sintomi respiratori, funzionamento fisico, vitalità) e come esito per la sperimentazione clinica di nuovi farmaci. Fino ad oggi gli strumenti di valutazione della qualità di vita per la FC non sono stati utilizzati nella valutazione del candidato al trapianto polmonare, nonostante il decorso e la prognosi siano variabili tra individui.

Questo studio offre spunto per futuri lavori di facile applicabilità e basso costo che possano approfondire la correlazione tra CFQ-R e la “finestra trapiantologica”, che potrebbe dare risultati di grande interesse ed utilità.

Francesca Ficili, CRR di Palermo
(fficili@hotmail.com)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si tratta di uno studio a mio giudizio di grande rilevanza in quanto si propone di scoprire un modello statistico in grado di predire adeguatamente l’inserimento in lista e la mortalità.

La figura 1 dello studio mostra una scarsa correlazione tra valori di FEV₁ (tradizionalmente utilizzati per decidere l’inserimento in lista) e valori del CFQ-R Physical Score. Il fatto che queste due variabili siano poco correlate giustifica l’inserimento di entrambe in un nuovo modello predittivo che, ci si aspetta, avrà una performance migliore rispetto al vecchio modello basato sul solo FEV₁. E in effetti le figure 2 e 3 dello studio sono ottimi tools per tradurre in rischi i contemporanei valori delle due variabili considerate, permettendo di apprezzare come a parità di ognuna delle due, differenti valori dell’altra permettano stime di rischi alquanto differenti.

Quello che a mio giudizio è mancante in questo studio è la misura del guadagno informativo derivante dall’utilizzo del nuovo

modello a due variabili rispetto al vecchio modello basato sul FEV₁.

Ricordiamo qui che i principali indicatori in tal senso sono (per citarne soltanto alcuni):

- Il valore di R² (indice di determinazione; valori possibili da 0 a 1). Si dice nell'articolo che il miglior modello per predire l'inclusione in lista è costituito dal FEV₁ e dal CFQ-R Physical Score (R²=0,29); mentre per predire la mortalità il modello con le stesse variabili ha un R² pari a 0,24. Non si dice purtroppo quale valore avrebbe il modello con il solo FEV₁, e dunque non è possibile apprezzare la differenza tra il nuovo e il vecchio modello.
- L'area sotto la curva ROC, non citata ed utilizzata in questo articolo.
- Il criterio d'informazione di Akaike (Akaike's information criterion, indicato come AIC): è un metodo per la valutazione e il confronto tra modelli statistici. Misura la qualità della stima di un modello statistico tenendo conto sia della complessità del modello che della bontà di adattamento. Valori di AIC più bassi significano modelli migliori. È il metodo utilizzato in questo articolo, ma purtroppo mentre viene enunciato nella sezione metodi, non si fa il minimo cenno ai suoi valori nei risultati.

Il prezioso lavoro di Solè soffre purtroppo del limite della bassa numerosità dei soggetti studiati (e d'altra parte il trapianto non è, fortunatamente, evento frequentissimo; ma si dovrebbe pensare a un grande studio multicentrico), e inoltre resta in attesa di validazione. Tutti gli studi che mirano a scoprire nuovi modelli statistici per la predizione di un evento prevedono, infatti, necessariamente un "derivation sample" (sul quale eseguire la stima del modello) seguito, nel contesto dello stesso studio o in studi successivi, da un "validation sample" (un nuovo campione sul quale testare il modello ricavato).

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

DETERMINATION OF THE MINIMAL CLINICALLY IMPORTANT DIFFERENCE SCORES FOR THE CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED RESPIRATORY SYMPTOM SCALE IN TWO POPULATIONS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND CHRONIC PSEUDOMONAS AERUGINOSA AIRWAY INFECTION

Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB

Chest 2009; 135:1610-1618

RIASSUNTO DELLO STUDIO

In un'epoca in cui la valutazione dei risultati degli RCT è sempre di maggiore interesse, l'interpretazione dei risultati degli RCT non può essere concentrata solo sulla significatività statistica, ma dovrebbe basarsi sulla loro importanza clinica.

Lo studio di Quittner et al. del 2009 pubblicato su *Chest* si è posto l'obiettivo di determinare la MCID (Minimal clinical important difference) per lo score dei sintomi respiratori del CFQ-R, in due popolazioni di pazienti FC con infezione cronica delle vie aeree da *Pseudomonas aeruginosa*. Per MCID (Minimal clinical important difference, o minima differenza ritenuta clinicamente importante) si intende uno score in grado di individuare e registrare il più piccolo cambiamento clinico percepito dal paziente fra due momenti diversi di osservazione.

Il questionario CFQ-R, come è noto, è un sistema di valutazione degli outcomes di terapie effettuate in pazienti affetti da FC, basato sulla somministrazione di quesiti specifici ai pazienti stessi, raccogliendo la loro valutazione, che deriva dalla loro esperienza diretta (PRO, o patient reported outcome).

In questo studio i punteggi MCDI relativi all'area respiratoria del CFQ-R sono stati determinati usando i dati di due studi della durata di 28 giorni, in aperto, in pazienti con FC e infezione da *Pseudomonas aeruginosa* trattati con tobramicina in soluzione per via inalatoria (TIS). Nel primo studio, condotto da Febbraio 2005 a Gennaio 2006, sono stati valutati 84 pazienti in 20 siti degli Stati Uniti ed Australia. I pazienti erano stati trattati in aperto con TIS per 28 giorni in presenza di sintomi indicativi di esacerbazione polmonare e poi seguiti per un periodo di follow-up di 14 giorni [Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139:359-365]. Nel secondo studio, condotto invece da Febbraio 2005 ad Ottobre 2005, sono stati valutati 140 pazienti in 56 siti degli Stati Uniti. In questo studio, invece, i pazienti, che avevano una situazione clinica di stabilità, erano stati trattati in aperto con 28 giorni di terapia inalatoria con TIS [McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine is effective in intensively-treated patients with cystic fibrosis. *Am*



J Respir Crit Care Med 2008; 178:921–928].

Gli autori hanno evidenziato che gli score del MCID erano più elevati per i pazienti del primo studio (8.5 punti) rispetto a quelli del secondo studio (4.0 punti), probabilmente riflettendo le differenze nello stato della malattia dei pazienti tra questi studi.

COMMENTO

E' innanzitutto il caso di notare come il numero di pazienti sui quali viene effettuato il calcolo è veramente molto basso, soprattutto se si considera il grande numero di centri in cui i pazienti sono stati arruolati, come si evince dalla seguente tabella:

Studio 1 - pazienti con esacerbazione		
Centri partecipanti 20 (USA + Australia)	bambini (6-13 aa)	adol + adulti (14-48 aa)
arruolati	31	53
dati CFQ-R	30	51
dati FEV1	29	49
dati GCRQ	29	29
calcolo minimal change	7	25

Studio 2 - pazienti in condizioni cliniche stabili		
Centri partecipanti 56 (solo USA)	bambini (7-13 aa)	adol + adulti (14-51 aa)
arruolati	14	126
dati CFQ-R	12	84
dati FEV1	13	97
dati GCRQ	9	79
calcolo minimal change	1	39

Questo numero di pazienti così esiguo si traduce in stime con intervalli di confidenza al 95% davvero ampi:

- per l'esacerbazione infatti la stima di MCID va da 2.6 a 14.4 punti
- per il paziente stabile, da 0.4 a 7.7 punti.

Dal punto di vista dei metodi, l'articolo è particolarmente complesso e risulta di difficile comprensione. Vengono utilizzati 3 diversi metodi per ricavare il valore di MCID.

Un metodo "anchor-based"

Viene studiata, per ognuno dei pazienti, la relazione tra il punteggio ottenuto al CFQ-R (espresso in punteggio standard da 0 a 100, dove 100 esprime la migliore situazione) e il punteggio al "global rating-of-change questionnaire" (GRCQ): quest'ultimo esprime su una scala visuale il cambiamento di stato soggettivo tra due diversi momenti (ultime due settimane) in vari indici, tra cui i sintomi respiratori; va da -7 (massimo peggioramento) a +7 (massimo miglioramento), e viene qui ricodificato in "nessuna variazione" (tra -1 e +1), "minimal change" (tra -3 e -1 e tra +1 e +3), "moderate change" (tra -5 e -3 e tra +3 e +5), "large change" (tra -7 e -5 e tra +5 e +7).

La media dei punteggi di CFQ-R dei soggetti che al GRCQ si situano nella zona di "minimal change", dà il valore di MCID.

Due metodi basati sulle distribuzioni

Assolutamente incomprensibili per un lettore medio.

1. Quello della mezza deviazione standard della variazione media (dal valore basale al valore finale) negli score per i Sintomi Respiratori del CFQ-R.
2. Quello dell'errore standard della media (1 SEM) per il valore basale dei Sintomi respiratori del CFQ-R, calcolato moltiplicando la deviazione standard per la radice quadrata di 1-alfa, con alfa = "scale reliability", e valore di alfa, derivato da un altro studio (ECFS study), pari a 0,69 per i bambini e a 0,87 per adolescenti e adulti.

Al termine della sezione risultati, gli autori affermano che dalla "triangolazione" di questi tre metodi escono le stime finali della MCID. Il metodo così poco spiegato resta abbastanza "esoterico".

Viene anche studiata la correlazione tra i due metodi (con valori del coefficiente di correlazione lineare di poco superiori a 0,40) e quella tra CFQ-R e valore di FEV₁ (valori del coefficiente di correlazione lineare molto bassi, inferiori a 0,30) (vedi figura).

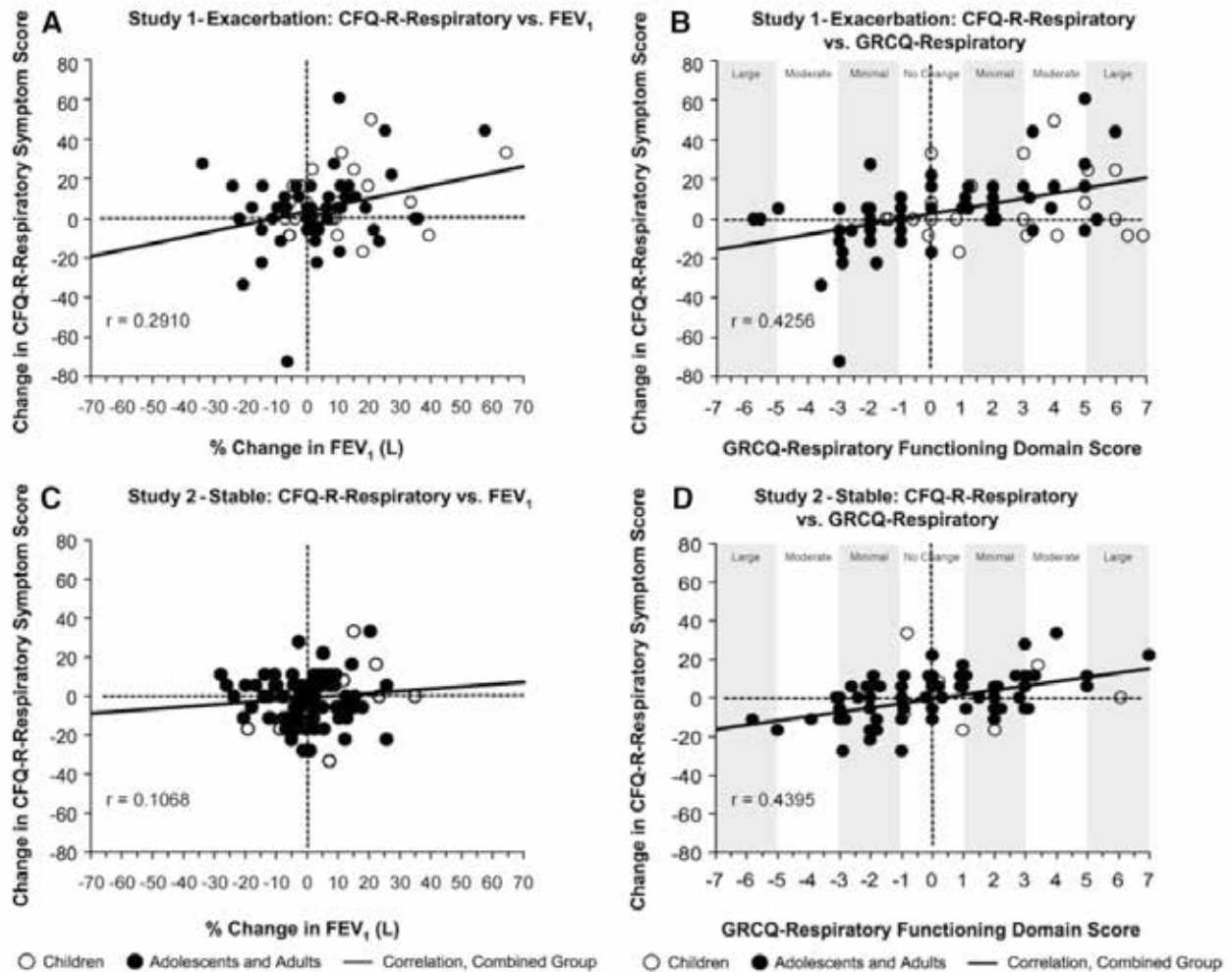
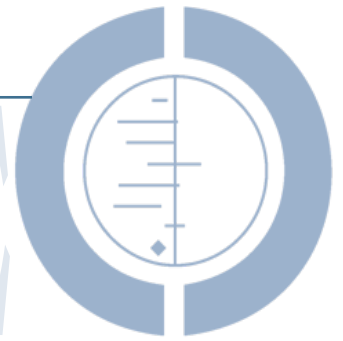


FIGURE 1. Correlations between efficacy measures: data from individual patients. Change in CFQ-R-Respiratory scores vs the percentage change in FEV₁ (in liters) after TIS treatment (day 28) is shown for study 1-exacerbation (top left, A) and study 2-stable (bottom left, C). Change in CFQ-R-Respiratory scores vs GRCQ respiratory functioning scores after TIS treatment (day 28) is shown for study 1-exacerbation (top right, B) and study 2-stable (bottom right, D). Each circle represents data from a single patient. Pearson correlation coefficients are shown. The GRCQ change categories are represented by gray and white stripes (top right, B, and bottom right, D).

Stupisce invece come, davanti a una misura considerata “gold standard” (GRCQ) e a un’altra da testare (CFQ-R), non venga fatto il minimo cenno alla valutazione della sensibilità, della specificità del test, nonché della sua predittività. Il compito di identificare una “minima differenza clinicamente rilevante” dovrebbe essere, infatti, quella di svelare quanto una variazione percepita da un paziente sia un’efficace spia del reale miglioramento clinico.

Francesca Ficili, CRR di Palermo
 (fficili@hotmail.com)

Roberto Buzzetti, Bergamo
 (robuzze@gmail.com)



INTEGRAZIONE TRA STUDI RANDOMIZZATI E COMPARATIVI DI EFFECTIVENESS E LA CURA DEI PAZIENTI

Ho più volte sottolineato in articoli pubblicati su numeri precedenti di Orizzonti FC l'importanza di trials clinici randomizzati che valutino l'*effectiveness* dei farmaci, anche comparandoli l'uno con l'altro. Essa rappresenta l'efficacia del farmaco/intervento nella pratica clinica, quando utilizzato su larga scala in pazienti affetti da una determinata condizione. L'*efficacy* è invece la misura di quanto il farmaco/intervento funziona in un setting molto più limitato come lo è quello di un trial clinico.

Gli autori di un recente articolo pubblicato sul NEJM (1) affrontano l'argomento degli *studi di effectiveness randomizzati comparativi* e della loro integrazione con la cura dei pazienti nella pratica clinica. Rispetto ai trials clinici randomizzati questi ultimi si soffermano molto di più su obiettivi e decisioni cliniche, comparando l'efficacia di due o più interventi su outcomes misurabili nella pratica clinica e in maniera prospettica su un gran numero di pazienti. Questo conferisce ad essi una potenziale notevole rilevanza nello studio di efficacia di specifici interventi e allo stesso tempo tale efficacia diviene più generalizzabile a tutto il sistema sanitario, guidando le future decisioni terapeutiche e cercando di migliorarne la qualità. Gli studi di *effectiveness* randomizzati comparativi possono variare nelle loro caratteristiche e nel loro grado di integrazione con la pratica clinica, infatti alcuni la seguono scrupolosamente, mentre altri se ne possono discostare. Gli autori della review prendono in considerazione quelli completamente integrati nella pratica clinica, che mirano a mantenere i punti di forza degli studi sperimentali (inclusa la randomizzazione) cercando di interferire il meno possibile con l'esercizio delle operazioni cliniche, limitando al minimo indispensabile le pratiche aggiuntive che i clinici devono effettuare per il solo scopo della ricerca, che includono valutazioni extra all'inizio e in corso di studio, procedure per informare i pazienti e ottenere il consenso, il training del personale che partecipa alla ricerca. Per identificare e descrivere punti di forza e debolezza degli studi di *effectiveness* randomizzati comparativi gli autori riportano quattro esempi di trials, condotti in tre diversi sistemi sanitari avvalendosi dell'uso di sistemi di registro sanitario elettronico. Per ogni trial vengono esaminati gli effetti della ricerca sull'eleggibilità e reclutamento dei pazienti, sull'impatto su misure di outcome e sicurezza, e sulle problematiche relative a regolamento e amministrazione da essa create.

Il *primo studio* considerato è quello sui *bagni di clorexidina*.

È uno studio crossover randomizzato che compara i bagni quotidiani dei pazienti con l'uso di panni impregnati di clorexidina con l'uso quotidiano di panni senza antimicrobico nel ridurre l'incidenza di infezioni nosocomiali tra i pazienti critici ricoverati in terapia intensiva. Ogni trattamento viene condotto per 10 settimane, intervallate da un periodo di washout di 2 settimane, per un totale di 3 cicli durante tutto il trial. Sono inclusi nello studio tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva durante tutta la durata dello studio, eccezion fatta per quelli allergici alla clorexidina, quelli affetti da gravi patologie cutanee tipo ustioni, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica, quelli per i quali i clinici ritenevano non sicuro il trattamento in questione. Il reclutamento e la randomizzazione sono stati fatti con un sistema informatizzato all'inizio della degenza. Gli outcomes sono stati elaborati partendo dalla revisione di cartelle dei partecipanti redatte dal personale di controllo delle infezioni. I clinici che hanno seguito i pazienti non sono stati impegnati nella ricerca.

Il *secondo* e *terzo studio* rappresentano il tentativo di utilizzare in un contesto clinico l'intero range dei metodi di ricerca standard, infatti vengono rispettati gli standard della Good Clinical Practice a garanzia della qualità dei trial. Lo studio *Retropro* compara l'efficacia della simvastatina con quella dell'atorvastatina sulla prevenzione cardiovascolare in pazienti di età > 40 anni e rischio cardiovascolare > 20% nei successivi 10 anni; sono stati esclusi dallo studio quelli con uso passato di statine o diagnosi di patologia cardiovascolare o epatica. Lo studio *eLung* compara l'uso immediato (profilattico) con l'uso differito di antibiotici nella broncopneumopatia cronica ostruttiva riacutizzata, definita come un aumento della quantità di escreato non purulento che, a giudizio del clinico, non merita immediata consultazione dello specialista. I pazienti sono stati reclutati attraverso un alert di potenziale eleggibilità fornito ai clinici da apposito software oppure direttamente dai clinici attraverso il sito web del trial. Il consenso informato è stato ottenuto dai clinici, che sono stati impegnati nella ricerca. Gli outcome clinici, che includono FEV₁ e qualità di vita, sono stati rilevati attraverso un sistema ad hoc sviluppato per "aggregare" i dati di outcomes ricavati dalle cartelle elettroniche dei pazienti dimessi.

Il *quarto studio* compara 2 regimi per la somministrazione di *insulina* sottocute ai pazienti ospedalizzati: quello basato sul

peso e quello su scala variabile in base ad altri parametri, avente come outcome primario la durata dell'ospedalizzazione e come outcome secondario il controllo dei valori glicemici, parametri ricavati da database elettronico. L'arruolamento dei pazienti e la loro assegnazione ai due gruppi è stata effettuata dai clinici al momento della prescrizione di insulina all'ingresso, in maniera random, con sistema informatizzato. Il consenso informato è stato ottenuto da infermieri partecipanti allo studio, mentre i clinici che hanno seguito i pazienti non sono stati impegnati nello studio.

Eleggibilità e reclutamento dei pazienti

Tutti i 4 trial utilizzavano dati clinici locali raccolti su database informatizzato per determinare in automatico i pazienti eleggibili per lo studio. Il clinico che seguiva i pazienti dava il giudizio finale di eleggibilità. Nel caso del secondo e terzo trial, durante lo sviluppo del software dedicato all'arruolamento effettuato prima dell'avvio dello studio, i ricercatori hanno studiato l'attitudine di medici e infermieri al reclutamento, alla randomizzazione e all'uso delle funzioni del software sviluppate per tali scopi.

Senza troppe sorprese il principale problema è risultato essere la mancanza di tempo per il reclutamento durante le visite mediche, soprattutto per i medici. Le infermiere sono state più attive rispetto ai medici nell'ottenere il consenso informato durante la visita, mentre i medici, maggiormente rispetto alle infermiere, hanno pensato che incentivi economici agli operatori potrebbero esser d'aiuto nel favorire la loro partecipazione allo studio. I medici hanno indicato che l'incertezza clinica potrebbe rappresentare un incentivo per la partecipazione alla ricerca da parte degli operatori. Sia medici che infermieri hanno sostenuto che il rapporto medico-paziente potrebbe facilitare il reclutamento di pazienti, ma potrebbe anche rappresentarne una barriera. In questi due trial il software è risultato la parte più problematica dell'implementazione a causa della sua complessità (all'inizio dell'uso), della necessità di training prolungato, e di vari problemi che hanno necessitato risoluzione.

Follow-up dei pazienti per gli outcomes e la sicurezza

Nel primo studio, sui bagni di clorexidina, personale adeguatamente istruito sul controllo delle infezioni ha effettuato una revisione del database informatizzato per determinare l'outcome primario, ossia la prevenzione delle infezioni nosocomiali, e quelli secondari, ossia i decessi intraospedalieri e la durata della degenza. Trattandosi di outcomes a breve termine e semplici da determinare, in pazienti ospedalizzati, gli sforzi e i costi per la loro raccolta sono stati ridotti e non ci sono stati grossi problemi per incentivare gli operatori o i pazienti alla partecipazione allo studio. Nel Retropro ed eLung trial i dati sugli outcomes sono stati invece raccolti durante follow-up extra-ospedaliero, cosa che ha necessitato di un sostanziale investimento nel sistema di database informatizzato. Notevole lavoro è stato necessario per processare i dati grezzi ricavati dalle singole visite cliniche in modo da poterli usare nella determinazione degli outcomes.

Nel trial sull'insulina la determinazione di outcome primario e secondario è stata molto semplice: è bastato registrare e ricavare dal database la data di ingresso e dimissione dal reparto e i valori glicemici. Non sono stati studiati altri outcomes più complessi come ad esempio le

infezioni (potenzialmente correlate a iperglicemia), cosa che avrebbe richiesto un'elaborazione dati più sofisticata e costosa.

Regolamento e amministrazione

Tutti e quattro in trial sono stati condotti nel pieno rispetto della sicurezza dei partecipanti. Mentre per lo studio sui bagni di clorexidina è stato sufficiente una singola revisione da parte del comitato etico e l'acquisizione del consenso informato dei pazienti, per gli altri trial, essendo questi stati disegnati come trials clinici, sono stati necessari diversi e complessi livelli di approvazione che hanno rappresentato un problema non indifferente per i ricercatori. E' stato altresì necessario l'ottenimento del consenso informato dei pazienti.

Commento

Cosa ci insegnano questi studi? Che indicazioni danno? Quali sono vantaggi e le problematiche?

Al grande vantaggio rappresentato dalla possibilità di valutare in maniera prospettica e random l'effectiveness di trattamenti e di compararli gli uni con gli altri, si contrappongono alcune criticità.

La delega del reclutamento dei pazienti e dell'acquisizione del consenso ad altri operatori durante il processo di cura dei pazienti ha comportato un carico di lavoro che ha ridotto notevolmente l'entusiasmo e la volontà degli operatori a partecipare allo studio. Minimizzando gli sforzi che i clinici devono fare per identificare i pazienti eleggibili, arruolarli e ottenerne il consenso, contribuirebbe ad una migliore riuscita dei trials. Altre criticità, che si sono viste soprattutto negli studi Retropro ed eLung, sono rappresentate da complicati criteri di eleggibilità, da un complesso sistema di randomizzazione e dalla necessità di un software aggiuntivo, fattori che hanno rappresentato una barriera alla partecipazione dei clinici. Una possibile soluzione al problema potrebbe essere l'identificazione e il reclutamento dei pazienti prima della loro presa in cura, attraverso un processo basato su telefonate, precoce acquisizione del consenso informato subito dopo l'ingresso in ospedale (esempio già al momento dell'accettazione) seguita da semplice notifica al momento della randomizzazione. Tale metodologia sarebbe di semplice applicazione in studi di effectiveness a basso rischio, in cui ad esempio vengono utilizzati dei farmaci già in commercio e di uso comune, quindi sicuri (vedi antibiotici inalatori o mucolitici usati in FC).

Nel Retropro e nell'eLung trial, come detto, sono stati rispettati gli standard della Good Clinical Practice per garantirne la maggiore qualità possibile, ma questo ha creato problemi in quanto i database informatizzati non rispettavano in pieno tali standard senza una sostanziale modifica ad opera degli ingegneri. Questo ha comportato un carico aggiuntivo di lavoro per i medici partecipanti, incluso lavoro d'ufficio e training aggiuntivo alla Good Clinical Practice, prima di poter ottenere il permesso a reclutare pazienti, senza ottenere per ciò alcuna ricompensa o contributo. Questo ha comportato il ritiro di molti di loro durante o prima ancora del reclutamento, tanto che gli autori si chiedono come mai questo tipo di trial sono visti come un'attività che richiede procedure amministrative particolari piuttosto che come un miglioramento della qualità che è parte intrinseca dell'attività clinica di routine. Ciò suggerisce come sia fondamentale l'uso di sistemi informatizzati semplici e sufficientemente flessibili,



che si integrino bene con la pratica clinica in modo da non interferire negativamente con questa.

E' importante che gli outcomes considerati possano essere facilmente estrapolati dai database informatici con il minimo impegno possibile degli operatori. Questo criterio è stato rispettato nel Retropro e nell'eLung trial, e nello studio sull'insulina, mentre nello studio sulla clorexidina è stato necessario revisionare manualmente (anche se in maniera semplice e rapida) le cartelle di tutti i 9340 partecipanti per poter definire in maniera accurata gli outcomes.

E' importante che i clinici siano partner attivi della ricerca, perciò devono essere coinvolti nella fase di definizione degli obiettivi, devono acconsentire all'arruolamento dei pazienti e alla loro randomizzazione, devono esser d'accordo sulla somministrazione di trattamenti in accordo coi protocolli vigenti. Tuttavia potrebbe essere opportuno che loro non siano impegnati nella ricerca, per i due seguenti motivi. Intanto per evitare un carico di lavoro aggiuntivo all'attività clinica che rappresenta un importante fattore di inibizione della loro volontà di partecipazione (con impatto invece minimo sulla sicurezza dei pazienti e qualità degli studi). Poi è fondamentale che i clinici mantengano una loro indipendenza nei confronti dei proponenti lo studio e degli sponsor, a garanzia di un corretto arruolamento e di un corretto svolgimento del trial e a tutela dei pazienti, poiché il clinico ha il ruolo di proteggere e trattare il paziente piuttosto che quello di condurre la ricerca. La decisione finale dell'eleggibilità allo studio dei pazienti ad opera dei clinici e il loro trattamento può far nascere problemi correlati alla soggettività delle scelte e alla loro eterogeneità in base al contesto in cui lo studio viene realizzato, problema che non sussiste quando l'arruolamento viene effettuato basandosi su rigorosi criteri selettivi indicati dai disegnatori di un trial clinico randomizzato classico. Tuttavia questa eterogeneità derivante dalla mancanza di rigore nei criteri di elezione è quello che si verificherà o già si verifica nella pratica clinica, quando il trattamento viene utilizzato su larga scala e nei vari contesti, e quindi i risultati che ne derivano sono più informativi e rispecchiano maggiormente ciò che accade nei sistemi sanitari nazionali.

In conclusione, gli studi di *effectiveness* randomizzati comparativi possono essere realizzati in maniera prospettica nella pratica clinica corrente, utilizzando l'assegnazione dei trattamenti in maniera randomizzata. I pazienti devono essere arruolati nella maniera più semplice possibile, avvalendosi di sistemi informatizzati semplici che devono consentire anche la raccolta di dati e una loro semplice elaborazione, con un minimo intervento umano. Si tratta non di veri e propri trials, in quanto non seguono la metodologia di questi ultimi, bensì di studi osservazionali prospettici il cui valore è rafforzato dalla randomizzazione e dalla valutazione di trattamenti applicati su larga scala nella *real life*. L'ambito migliore in cui realizzarli è per terapie già di uso comune e a basso rischio (molti farmaci per la FC si presterebbero quindi a tali valutazioni), per valutarne e compararne l'efficacia e la sicurezza su una larga popolazione. Devono essere realizzati col contributo attivo dei clinici, che devono partecipare al loro disegno, alla definizione degli outcomes, e devono avere parte fondamentale nel decidere quali pazienti randomizzare e sottoporre a trattamento, basandosi sulle attuali linee guida e avendo come obiettivo fondamentale la cura e la sicurezza dei pazienti stessi. L'attività di ricerca deve interferire il

meno possibile con l'attività clinica degli operatori, e non deve rappresentare un carico di lavoro aggiuntivo, in modo che la loro collaborazione alla ricerca sia fatta con piacere e non venga interrotta in corso d'opera. Fondamentale la loro indipendenza dagli organizzatori dello studio e dagli sponsor, elemento essenziale a garanzia della sicurezza e della cura dei pazienti, oltre che della maggiore qualità e obiettività della ricerca. La considerazione delle criticità sopra esposte è essenziale, conoscerle e superarle già nella fase di elaborazione di uno studio di *effectiveness* rappresenta la base fondamentale per la sua buona riuscita.

Sarebbe auspicabile che tali ricerche inizino ad esser realizzate nel campo della fibrosi cistica, che per certi aspetti si presterebbe a ciò. Ci sono tanti farmaci di uso corrente nella pratica clinica che si potrebbero studiare nella *real life* e comparare, sarebbe una bella prova del nove per molti di essi (es. antibiotici inalatori, mucolitici). Nel contesto della fibrosi cistica poi, i Registri nazionali potrebbero essere lo strumento per la raccolta dei dati, specie se questi saranno sempre più disegnati con l'obiettivo di essere utilizzati per la ricerca di fase IV e di *effectiveness*. Alcuni hanno già intrapreso questa strada, come quello inglese.

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

Riferimenti bibliografici:

- I. Fiore LD, Lavori PW. Integrating randomized comparative effectiveness research with patient care. *N Engl J Med* 2016;374:2152-8



NOVITÀ DALLA SIFC

NEWS DAL CONGRESSO NAZIONALE DELLA SIFC: FOCUS SULL'ADULTO, MA NON SOLO

Il triennio che va a concludersi è stato testimone di ulteriori importanti tappe nella storia della FC, tanto dal punto di vista epidemiologico, che per la prospettiva tangibile della terapia mirata alla correzione del difetto di base. Proprio in questo periodo sono stati anche pubblicati importanti documenti europei sui requisiti logistici organizzativi dei centri di riferimento e sugli standard di cura per la FC, pubblicazioni nei confronti delle quali la SIFC ha dedicato ampio spazio di dibattito e confronto nell'ambito del congresso annuale.

Dal punto di vista epidemiologico i dati di registri e le proiezioni per il prossimo decennio hanno ulteriormente posto l'accento sulla realtà dell'adulto affetto da FC, convincendo definitivamente la comunità scientifica europea dell'urgenza di intervenire sul sistema di cure per trovare soluzioni atte a provvedere un'assistenza adeguata per setting e competenza alla complessità e specificità del paziente adulto, che tenga in considerazione tanto le problematiche di salute legate alla FC che i problemi di salute e socio-assistenziali correlate all'età. In quest'ottica è stata rilevante l'attività della commissione adulti della Società che, in sinergia con la LIFC, ha portato alla recente pubblicazione a cura di Carlo Castellani e Domenico Tangolo del Libro Bianco su "Gli adulti con Fibrosi Cistica in Italia".

Fondamentale è stato il contributo dei pazienti stessi, coinvolti - con indagini a partecipazione volontaria - tramite questionario volto ad esplorare temi diversi tra i quali aspetti più strettamente di cura, ma anche di qualità di vita di una persona affetta da una patologia cronica che cresce ed invecchia (aree di indagine "io e la FC", "tu ed i professionisti che ti curano").

Il questionario rivolto ai Direttori dei Centri ha permesso una fotografia epidemiologica e del sistema di cure individuando possibili aree di miglioramento, alcune delle quali attuabili anche "a costi contenuti", quali la condivisione di processi e protocolli di gestione. L'indagine ha confermato come la metà degli assistiti in Italia sia adulto e che il carico di cure ed il grado di complessità di patologia cresce con l'età, non potendosi definire la FC nell'adulto come un equivalente delle problematiche pediatriche traslate all'età adulta. Il peso e la complessità delle terapie, il numero di ricoveri ospedalieri e la durata degli stessi, il diabete, l'osteoporosi, le problematiche gastroenterologiche, l'aggravamento delle infezioni respiratorie, l'insufficienza respiratoria, l'attesa del trapianto, la gestione post trapianto polmonare e, non per ultimi, gli aspetti sociali del lavoro, della vita di relazione e della genitorialità, vanno a delineare nel paziente adulto un quadro complesso e mutevole, per il quale il sistema di cure deve poter garantire uno standard e un setting adeguato.

E' argomento di riflessione, oggetto di costante discussione in ambito SIFC, sul come possa essere arduo trovare un modello unico di sistema di cure attuabile nelle diverse realtà Regionali: accanto ad aspetti tecnico-logistici e di possibilità di investimenti si associano anche diversità nella sensibilità-approccio culturale dei pazienti stessi, passando da una visione per cui potrebbe essere problematico non separare l'assistenza tra pediatria ed età adulta, a visioni in cui la commistione potrebbe non rappresentare un problema per il paziente. Certo è che laddove l'assistenza per adulti è separata, il centro ha spesso visto crescere esponenzialmente i propri assistiti in breve arco di tempo.

Variabile è la frequenza sul territorio italiano con cui si ricorre a nuovi sistemi di cura, quali la telemedicina. Al contrario, quasi tutti i Centri FC partecipano a progetti di ricerca, dando la possibilità ai pazienti afferenti a partecipare a diversi studi clinici.

Un aspetto emerso da sottolineare è la mancata consapevolezza da parte dell'adulto affetto dei propri diritti con insufficiente conoscenza della presenza di associazioni sul territorio, che possono fornire supporto nel difficile cammino lungo la strada di una malattia cronica.

Aspetto correlato alla migliorata aspettativa e qualità di vita è quello dell'accompagnamento progressivo multidisciplinare ed integrato durante le varie tappe della fase di crescita e di maturazione per permettere al giovane paziente un inserimento sicuro e consapevole nella vita da adulto. Si attua così un approccio incentrato sul paziente, senza però mai dimenticare il supporto anche alla famiglia ed ai care-givers che ruotano attorno alla persona affetta nelle varie fasi di vita e di malattia. Proprio a tal proposito, interessanti sono stati in questi anni anche i confronti con esperienze maturate in altre patologie croniche (diabete giovanile, malattie infiammatorie intestinali, malattie rare nel complesso), che ora vedono la transizione all'età adulta. Stimolante è stata la possibilità di confronto con altre realtà europee nella gestione della FC, in particolare Danimarca, Spagna (con particolare attenzione alla gestione del trapianto) e Francia (con particolare attenzione all'assistenza all'adulto).

Focus particolari sono stati riservati ad aspetti gastroenterologici e pancreatici della FC, riflettendo anche sull'aumentato rischio di complicanze neoplastiche del tratto digestivo.

Ampio spazio di dibattito è stato dedicato al "difetto di base della FC" con occasioni di incontro tra i ricercatori di base e supporto ai giovani ricercatori; il nucleo della ricerca di base è stato incentrato anche sulla possibile identificazione di marcatori biologici predittivi e/o indicativi di prognosi e/o



di risposta ai trattamenti; sono inoltre state condivise le esperienze cliniche sull'utilizzo di ivacaftor nelle mutazioni di gating ed è ora definito uno studio osservazionale italiano sull'utilizzo di ivacaftor/lumacaftor nei pazienti omozigoti per F508del che hanno potuto iniziare il trattamento nell'ambito della concessione per uso compassionevole.

Proprio al fine di supportare la ricerca clinica e fornire agli operatori dei centri la formazione necessaria per confrontarsi con la crescente domanda di partecipazione a studi clinici, la SIFC ha investito sulla formazione in ricerca clinica sotto la guida di Marco Cipolli.

Importante è stato l'aggiornamento sul trapianto d'organo, in particolare quello polmonare, tema sul quale c'è stata interazione in occasione dei congressi tra i maggiori esperti italiani e con la possibilità di confronto con altre realtà quali, come già ricordato, quella della Spagna. Sono state affrontate tematiche emergenti volte ad aumentare la possibilità di organi trapiantabili, ad esempio la possibilità del "ricondizionamento" del polmone e le prospettive della donazione a cuore non battente, e le implicazioni dell'introduzione di nuovi score di gravità per la gestione della lista di attesa; non ultime sono state affrontate le problematiche nel follow up post trapianto con particolare attenzione ai protocolli di trattamento antirigetto. Anche la complessità del trapianto di fegato nell'ambito della FC è stato oggetto di aggiornamento.

Accanto allo spazio per la continua rivalutazione e aggiornamento delle tematiche infettivologiche e

microbiologiche – cliniche e di laboratorio - in FC, sulla scorta dell'esperienza maturata dai colleghi danesi, grande risalto è stato riservato alle tematiche ORL, con particolare riguardo al possibile ruolo della colonizzazione a livello delle alte vie aeree come fattore favorente l'infezione respiratoria batterica cronica, in particolare per *P. aeruginosa*.

Altro importante tema all'interno dell'attività congressuale è stato quello di valutare l'offerta dell'opportunità dello screening neonatale in Italia, con momenti di confronto sulla complessità e sulle incognite nella gestione del bambino FC asintomatico e dei casi di CFSPID. Anche in tale ottica salienti sono stati i confronti con i genetisti, compresi momenti informativi-educazionali sulla realtà di nuove linee guida, aggiornamento su data base di ausilio alla definizione diagnostica di FC (CFTR2 – CFTR3).

Infine, la SIFC si presenta tramite il sito societario con una veste nuova e moderna, costantemente aggiornata e interessante proprio perché permette un rapporto dinamico e di dialogo nell'ambito di un'attività scientifica e di cura così complessa per la multidisciplinarietà e multiprofessionalità che sottende, possibilità al momento sfruttata solo in parte.

Barbara Messore, Carlotta Biglia – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione Adulti, Ospedale San Luigi, Orbassano (Torino)
(b.messore@virgilio.it)



http://www

WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

NELLA RUBRICA DI QUESTO NUMERO DI ORIZZONTI, SI SEGNALANO ALCUNI SITI WEB RELATIVI A POSSIBILI TERAPIA INNOVATIVE, DIVERSE DALLA MODULAZIONE DI CFTR, TUTTE IN FASE 2 DI SPERIMENTAZIONE.

<http://www.alaxia-pharma.eu/alx-009/>

ALX-009

ALX-009 is a first-in class orphan drug candidate for Cystic Fibrosis (CF) patients.

It consists in the combination of two endogenous substances, hypothiocyanite (OSCN⁻) and lactoferrin, exhibiting antimicrobial properties compensating the defective innate immune system in CF patients. ALX-009 is presented as a solution for inhalation for the symptomatic treatment of lung infections.

Overview

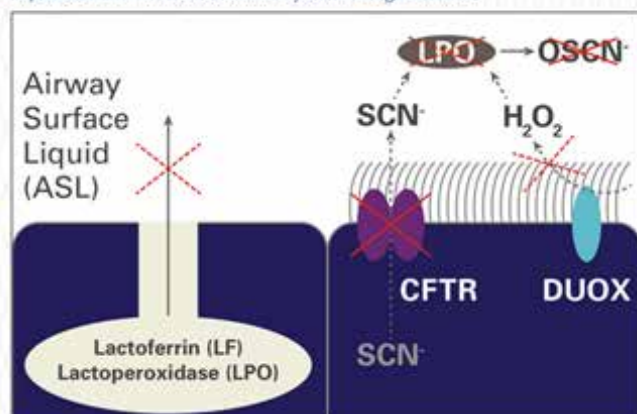
Efficacy

Further reading

ALX-009 scientific and medical rationale.

The genetic causes of CF are linked to the mutation of a single gene, the *cftr* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene. This gene codes for the CFTR membrane proteins involved in the ion exchange between the cell and the lumen. In the lung, ionic equilibrium is important to preserve the protective action of the Airway Surface Liquid (ASL) and mucus. However, in CF patients, ASL, mucus volumes and compositions are modified. The ASL normally contains bactericidal/bacteriostatic products in solution that are less or not present in the ASL of CF patients. In addition, the volume of the ASL of CF patients is reduced with increased salt content; both factors dehydrate the mucus that becomes thick and accumulates at the surface of cells.

Impaired OSCN⁻ and lactoferrin in CF patients lungs' defense




OSCN⁻ and lactoferrin are among the bactericidal compounds that are deficient in the ASL of CF patients. OSCN⁻ is a potent large spectrum antimicrobial compound whereas lactoferrin is a multifunctional protein that inactivates/kills

Qui si parla di IPOTIOCIANITO e LATTOFERRINA, combinati in una soluzione per inalazione, per un diverso approccio all'infezione polmonare FC.



<http://www.aridispharma.com/panaecin.html>



**BREAKTHROUGH THERAPIES FOR
ANTIBIOTIC RESISTANT INFECTIONS**

Search

Home
About
Products
Technology
News
Contact Us

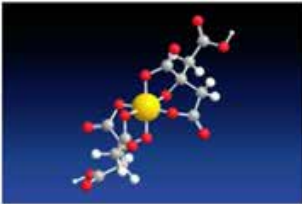
Home >> Products >

PANAECIN™ (GALLIUM CITRATE): NOVEL ANTI-INFECTIVE FOR THE GROWING PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

Panaecin™ has broad bactericidal activity against Gram negative and Gram positive bacteria, including antibiotic resistant strains and highly antibiotic resistant biofilms. The core activity of Panaecin™ is derived from gallium, which functions as a potent iron analog and inhibits critical iron dependent enzymatic pathways in bacteria such as DNA synthesis, metabolic conversion, electron transport and oxidative stress defense. Its inhibitory activity is unaffected by resistance to antibiotics and extends to bacteria growing in mature biofilms as well as preventing biofilm formation. Panaecin™ is Andis' lead broad spectrum product for the treatment of life threatening bacterial lung infections, including *P. aeruginosa* (Pa) infections in patients with cystic fibrosis (CF), ventilator-associated pneumonia, wound infections and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations.

Panaecin™ also has antimicrobial activity against other common bacterial lung infections including *S. aureus*, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), and *B. cepacia*. Current treatments for CF are either palliative or ineffective in clearing the underlying chronic *P. aeruginosa* infection. The initial indications for Panaecin™ have a market potential in excess of \$1B. These include *P. aeruginosa* lung infections, which affects ~80% of adult cystic fibrosis (CF) patients.

This product candidate is currently in late preclinical stage and has previously received approximately \$18 million in funding from the NIH and the Department of Defense. Preclinical animal studies in disease models are completed and clinical trial drug supplies have been manufactured.



Panaecin™(gallium Citrate) Molecule.

[Site Map](#)
[Privacy Policy](#)
[Financial Conflict of Interest Policy](#)

[Back to top](#)
[Previous page](#)

Copyright © 2016
Aridis Pharmaceuticals, Inc.
5941 Optical Court, San Jose, CA 95138
Phone: 408-385-1742

Questo è invece il sito che descrive il meccanismo e le prospettive di un ulteriore diverso approccio anti batterico: il GALLIO CITRATO...



<http://algipharma.com/products/>



Clinical Development Programme

The AlgiPharma drug candidate has proven to be safe and well tolerated. AlgiPharma has successfully completed a Phase 2a clinical trial and a drug deposition study in Cystic Fibrosis. Phase 2b trials are close to completion with patient recruitment in five European countries. The drug candidate for Cystic Fibrosis has Orphan Drug designation from both the European Medicines Agency and the FDA.

OligoG for the treatment of cystic fibrosis (CF)

CF is an autosomal, recessive inheritable genetic disease affecting 70,000-80,000 patients world-wide. It has the highest incidence and prevalence in Caucasian populations and is less common in other population groups.

The disease is caused by a defective gene that results in the accumulation of mucus in the respiratory tract, pancreas, intestine and other organs. The excess of thick mucus in the lungs makes patients susceptible to serious and recurring lung

Recent news

JUNE 3, 2016
AlgiPharma Announces \$4 Million Award from Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics to Advance Clinical Development of OligoG

MAY 4, 2016
AlgiPharma features in CFF drug development pipeline

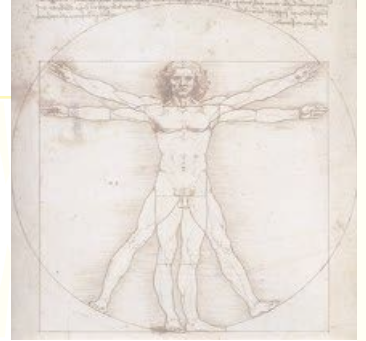
MARCH 9, 2016
AlgiPharma signs new license agreement with NTNU

FEBRUARY 24, 2016
AlgiPharma granted Orphan Drug designation by FDA

FEBRUARY 20, 2015
AlgiPharma starts two new Phase IIb

Infine, un approccio ancora diverso, che mira a modificare la viscosità del muco, a scompaginare i biofilm, a facilitare il lavoro degli antibiotici: OLIGO G, un polimero di alginati, somministrabile come polvere o soluzione per inalazione.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



MITI CHE NON MORIRANNO E FALSI MITI IN MEDICINA

L'uomo sembra "programmato" ad accettare una volta per tutte delle idee che rimangono impresse nella sua mente per secoli o addirittura millenni. Un esempio generale, ma che può riguardare anche la medicina, è quello delle superstizioni, che durano ancora oggi: «Considerazioni, comportamenti, credenze del genere [le superstizioni] possono coesistere nella stessa società, e anche nello stesso individuo, con una visione scientifica e tecnica dei fenomeni: si può toccar ferro prima di salire in aeroplano, pur sapendo che questo volerà in base alle leggi dell'aerodinamica. A seconda dei gruppi sociali presi in considerazione, dei livelli di cultura, degli oggetti in causa – il corpo e la malattia sono sempre i principali – il simultaneo o il successivo riferimento alle logiche diverse della credenza o della conoscenza è più o meno frequente, vissuto più o meno a fondo: nelle grandi città, dove l'ideologia occidentale colloca di solito la sede della sua razionalità, proliferano i gabinetti dei veggenti»¹.

La cura della scrofolo è in particolare uno di questi esempi. La scrofolo è un'infezione dei linfonodi, denominata anche adenite tubercolare, dovuta ai bacilli della tubercolosi, che porta ad un loro rigonfiamento, con suppurazioni che a volte interessano il volto. Compare per la prima volta all'inizio del secolo XII tra i miracoli dei re di Francia, e segnatamente di Enrico VI (1108-37) e di suo padre Filippo II. La sua guarigione, mediante il *tocco* (Fig. 1), ricorre poi nei miracoli di san Luigi IX (1226-70), tanto da assumere il nome di "male di san Luigi", e diviene appannaggio della monarchia francese sino al 1825, estendendosi anche a quella inglese, come ci attesta William Shakespeare (*Macbeth*, IV, III).



Figura 1. Re Enrico II di Francia che cura gli scrofolosi (miniatura del XVI secolo).

Dal punto di vista della psicologia, la presenza di superstizioni in un individuo adulto sembra derivare da una percezione del bambino che viene così "incastrata" e quindi congelata nella psiche di un individuo. Secondo Bruce M. Hood, le nostre

superstizioni, le nostre credenze in poteri soprannaturali provengono dalla struttura mentale dei bambini, perché essi dimostrano di pensare che il mondo materiale sia abitato da cose invisibili, da essenze. Le cause vanno quindi cercate nello sviluppo della mente durante l'infanzia³.

Si possono individuare in medicina dei "miti" che non moriranno mai oppure dei falsi "miti". Nel primo caso, sembra che una determinata scoperta, specifica per un certo ambito, venga estesa, senza alcun fondamento scientifico, ad altri ambiti simili. Nel secondo caso, parliamo di convinzioni errate fatte però da alcuni scienziati che godono della stima della loro comunità scientifica. Tra i "miti" che non moriranno annoveriamo la prevenzione dei tumori o l'effetto benefico degli anti-ossidanti, mentre tra i falsi "miti" vi sono le convinzioni che i vaccini causano l'autismo o la negazione che l'HIV sia l'agente causale dell'AIDS.

La cieca fede nello screening del cancro è un esempio di come le idee sulla biologia e sulla medicina ed il comportamento consequenziale può persistere nella popolazione – inclusi gli scienziati – anche se l'evidenza scientifica ne rivela la mancanza di fondamento⁴. Anche se si pensa che gli scienziati siano troppo obiettivi per credere in qualcosa di "folkloristico" come i miti, evidentemente essi lo fanno. Questi miti fioriscono da una prima evidenza – la diagnosi precoce salva delle vite in alcuni tipi di cancro – e si nutrono di desideri umani o dalle ansie, come la paura della morte. Ma, certe volte, portano le persone a perseguire trattamenti non necessari o a comprare prodotti di cui non

1. Schmitt J.-C. *Medioevo «superstizioso»*, Editori Laterza, Roma-Bari 2003, p. 4.

2. M. Bloch, *I re taumaturghi. Studi sul carattere sovranaturale attribuito alla potenza dei re particolarmente in Francia e in Inghilterra*, Giulio Einaudi editore, Torino 1973.

3. Hood B. M. *Supersenso. Perché crediamo nell'incredibile*. il Saggiatore, Milano 2010.

si è provata l'efficacia. Inoltre, sviano o prevenono ricerche promettenti distraendo gli scienziati o deragando fondi. Ma non è facile capire come questi miti piantino il loro seme la prima volta e come rimangano nell'opinione popolare – e non solo – in modo così persistente. Alcuni miti pericolosi hanno molta pubblicità sui mass media: l'autismo è causato dai vaccini, l'HIV non causa l'AIDS. Mentre alcuni di essi circolano, danneggiano le persone, succhiano loro soldi per false speranze, e intorbidiscono l'impresa scientifica.

1. Prevenzione dei tumori: lo screening è salva-vita per tutti i tipi di cancro

Nel 1997, fu avviato nella Corea Sud-Occidentale un programma di screening mediante ecografia per identificare precocemente i tumori della tiroide. Il test era poco costoso (allora 30-50 \$) e gran parte della popolazione della regione volle effettuarlo. Infine, fu incluso nell'iniziativa nazionale del governo per lo screening di altri tipi di cancro. In tutto il paese, aumentò l'incidenza di cancro della tiroide, da 5 casi per 100.000 nel 1999 a 70 per 100.000 nel 2011. A due terzi delle persone con questa diagnosi fu rimossa la tiroide e fu data una terapia ormonale sostitutiva vita natural durante, con i rischi correlati. Ci si aspettava che un tale intervento di sanità pubblica, così estensivo e costoso, avrebbe salvato delle vite. Ma così non fu. Il cancro della tiroide è attualmente il tipo di tumore maligno più diffuso in Corea del Sud, ma il numero di morti a causa di esso è rimasto esattamente lo stesso, 1 su 100.000 casi. Anche quando alcuni medici realizzarono questo insuccesso e cercarono di fermare il programma di screening nel 2014, l'Associazione della Tiroide coreana, una società professionistica di endocrinologia e chirurghi della tiroide, si oppose arguendo che lo screening ed il trattamento erano diritti umani basilari. In Corea, ed anche in altre parti del mondo, l'idea che l'identificazione precoce di qualsiasi cancro salvi delle vite umane è una credenza impossibile da rimuovere.

In effetti, lo screening regolare è sicuramente benefico per alcuni gruppi a rischio per cancro del polmone, colon e cervice uterina, ma non per tutti i tipi di cancro. Eppure, medici e pazienti difendono l'efficacia dello screening in maniera accanita un po' per tutti i tipi di tumore maligno. Che l'identificazione precoce dei tumori salvasse delle vite fu riconosciuta all'inizio del XX secolo, quando i medici riconobbero appunto che la prognosi era molto migliorata quando identificavano e trattavano i tumori al loro insorgere. Il salto logico successivo fu quindi di credere che più precocemente era rilevato un tumore maggiore era la possibilità di sopravvivere. Ma l'evidenza raccolta da corposi "clinical trial" randomizzati nel cancro della mammella, tiroide e prostata hanno dimostrato che lo screening precoce non era quel salva-vita come era stato propagandato precedentemente. Ad esempio, una Cochrane

review di cinque trial clinici controllati randomizzati su di un totale di 341.342 pazienti ha riscontrato che lo screening non ha portato ad una riduzione delle morti per cancro della prostata⁵. Un altro studio, il Canadian National Breast Screening Study, durato 25 anni e diretto da Anthony Miller (Università di Toronto in Canada) su 89.835 donne tra 40 e 59 anni, ha dimostrato che le mammografie fatte annualmente non hanno ridotto la mortalità per cancro della mammella⁶. Questo perché alcuni tumori determinano la morte in maniera indipendente da quando sono individuati e trattati. Tale è stata anche la conclusione di un altro studio, il primo a usare i dati di sorveglianza, epidemiologia e risultati (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), che ha esaminato il trend dell'incidenza dello screening mammografico sul rischio di cancro della mammella dal 1976 fino al 2008⁷. I ricercatori di questo studio hanno rilevato che, nonostante il notevole aumento del numero di casi di cancro allo stadio iniziale, lo screening mammografico ha ridotto solo marginalmente la percentuale delle donne che si rivolgono al medico con un tumore avanzato. Questo squilibrio indica una notevole sovradiagnosi. Dai dati si deduce anche che il contributo dato da un rilevamento precoce alla diminuzione della mortalità è minimo. Inoltre, i programmi di screening aggressivi possono avere un mucchio di effetti negativi. Molti tumori crescono lentamente e non fanno alcun danno se lasciati indisturbati, così che saranno effettuate molte e non necessarie mastectomie, tireoidectomie o prostatectomie. Anche la radioterapia, la terapia ormonale, la chemioterapia, o l'associazione di tutti questi trattamenti terapeutici possono portare a significativi problemi di salute futuri. Pertanto, a livello di popolazione, i benefici (vite salvate) non superano i rischi (vite perse o interrotte per terapie non necessarie). Eppure, gli individui che hanno avuto una diagnosi precoce di cancro e a cui è stato rimosso sentono che la loro vita è stata salvata, e tale esperienza aiuta a mantenere viva una convinzione errata. Del resto, gli oncologi ancora dibattono a quali età ed in quali individui con altri fattori di rischio possono derivare dei benefici dallo screening regolare.

Bisognerebbe anche utilizzare più fondi per la ricerca di nuovi metodi di screening, come nel caso del carcinoma della mammella in cui si è discusso dell'età a cui fare la mammografia (40 vs 50 anni) e non che ci sia bisogno di un test migliore che differenzi tumori che crescono lentamente da quelli che invece crescono velocemente. E questo è vero per molte malattie come riportato da John Ioannidis dello Stanford Prevention Research Center in California, il quale ha pubblicato che pochi screening hanno ridotto veramente la mortalità per le 19 malattie considerate⁸. Sembrerebbe che vi sia bisogno di un cambio di mentalità, da parte dei pazienti ma anche dei medici. Il tasso d'incidenza dei tumori potrebbe diminuire più da cambi nello stile di vita (ad es. alimentazione) invece che da test di screening effettuati ogni anno o ogni pochi anni.

4. Scudellari M. The science myths that will not die. *Nature* 528:322-5, 2015.

5. Ilic D., Neuberger M. M., Djulbegovic M., Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 1: CD004720, 2013.

6. Miller A.B., Wall C., Baines C.J., Sun P., To T., Narod S.A. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *Br. Med. J.* 348: g366, 2014.

7. Bleyer AI, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 367:1998-2005, 2012.

8. Saquib N., Saquib J., Ioannidis J. P.A. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int. J. Epidemiol.* 44: 264-77, 2015.



2. I radicali liberi sono dannosi mentre gli anti-ossidanti sono benefici

Fu nel dicembre 1945 che la moglie del chimico Denham Harman (1916-2014) appuntò l'attenzione del marito su di un articolo pubblicato su *Ladies' Home Journal* intitolato "Tomorrow You May Be Younger". Quell'articolo provocò la sua attenzione sull'invecchiamento. Anni dopo, quando era ricercatore presso l'Università della California a Berkeley, Harman ebbe un'illuminazione: egli propose che l'invecchiamento fosse causato dai cosiddetti "radicali liberi", molecole reattive che si possono accumulare nella cellula come prodotto di scarto del metabolismo e che provocano danni alla cellula stessa che li produce⁹. I radicali liberi sono delle specie chimiche i cui atomi, avendo perso un elettrone sull'ultima orbita, sono molto reattivi e dotati di elevata instabilità. I radicali di maggior interesse rientrano nella grande famiglia dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS, reactive oxygen species), come l'anione superossido, il radicale ossidrilico e il peridrossile. Ma ve ne sono altri che derivano dal nitrato e dal solfuro. I radicali liberi, ed in particolare i ROS, si formano all'interno dell'organismo con meccanismi che sono in parte fisiologici ed in parte legati ad interazioni con fattori fisici o chimici esterni. La modalità endogena si ha per generazione accidentale dalla catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale, quando l'ossigeno viene utilizzato nei processi metabolici di produzione di energia o di detossificazione a livello epatico (citocromo P450), o per sintesi deliberata da parte delle cellule fagocitarie del sistema immunitario che utilizzano i ROS per difendersi da virus e batteri. La modalità esogena si ha per interazione con sorgenti esterne ambientali, quali farmaci, attività intensa, eccessiva esposizione al sole, fumo, alcool, diete squilibrate, ecc. La cellula dispone di meccanismi di controllo dei radicali liberi, tra cui alcune vitamine idrosolubili (vitamina C) e liposolubili (vitamina A, il cui precursore è il beta-carotene), nonché sistemi enzimatici come il sistema del glutazione.

La teoria dei radicali liberi generò molte aspettative sulla possibilità di aumentare la durata di vita, ad es. con l'introduzione nella dieta di supplementi di anti-ossidanti, ovvero molecole che neutralizzano i radicali liberi. Negli anni '90 del XX secolo, era di moda assumere questi anti-ossidanti, come il beta-carotene e la vitamina C. Del resto, molte specie botaniche contengono sostanze anti-ossidanti. Forse la meno conosciuta da questo punto di vista è la mandragora, una pianta nota fin dall'antichità più per le sue azioni magiche e psicotrope¹⁰. La radice della mandragora, per la sua forma di un essere umano in miniatura, viene paragonata ad un *homunculus*, e si ritiene sede di spiriti maligni. Per citare solo

una delle superstizioni che si riferiscono alla mandragora, una leggenda di origine medievale narra che chiunque estirpi questa pianta debba morire, oppure ne morirà se berrà una pozione fatta da essa (quest'ultima eventualità viene riportata dal Machiavelli nella sua opera *Mandragola*, II, VI). Allora, per evitare questa maledizione, il sistema usato per svellerla consiste nello scalzare le radici, fissare alla pianta una corda legata ad un cane e far fuggire questo inseguendolo. Il cane, udendone il lamento straziante e morendo all'istante, consentirebbe così al proprietario di coglierla (Figura 2). A parte queste credenze, si sa oggi che i suoi frutti contengono sostanze narcotiche, tossiche, lassative, sedative, afrodisiache¹¹. Le sostanze contenute sono di varia natura chimica, come alcaloidi, lipidi, pigmenti tipo carotenoidi, e cumarinici¹². Questi ultimi posseggono anche proprietà antiossidanti, un po' come i carotenoidi, anche se meno studiati da questo punto di vista¹³.



Figura 2. La mandragora, da un codice inglese del XIII secolo.

Quella del beneficio delle sostanze anti-ossidanti per la salute è una delle poche teorie scientifiche ad aver raggiunto il grande pubblico, come quella della gravità e della relatività. Eppure, ancora negli anni 2000, gli scienziati che hanno cercato di trovare le basi biologiche di tale teoria hanno dovuto fronteggiare delle scoperte inaspettate: ovvero vermi (*Caenorhabditis elegans*) ingegnerizzati per produrre un

9. Il lavoro originale è Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11: 298-300, 1956. In seguito Harman propose che il radicale anione superossido generato dalla catena respiratoria mitocondriale avesse un ruolo centrale nell'invecchiamento (Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J. Am. Geriatr. Soc.* 20: 145-47, 1972).
10. Lipp F.J. Le erbe. *Medicina naturale, simbolismi, rituali e folclore, tradizioni dell'Oriente e dell'Occidente.* EDT, Torino 1998, p. 11.
11. Fleisher Z., Fleisher A. The odoriferous principles of mandrake, *Mandragora officinarum* L. *Aromatic plants of the Holy Land and the Sinai. Part IX. Journal of Essential Oil Research* 4:187-188, 1992.
12. Hanuš L.O., Řezanka T., Spížek J., Dembitsky M. Substances isolated from *Mandragora* species. *Phytochemistry* 66: 2408-2417, 2005.
13. Kostova I., Bhatia S., Grigorov P., Balkansky S., Parmar V.S., Prasad A.K., Saso L. Coumarins as antioxidants. *Current Medicinal Chemistry* 18: 3929-3951, 2011.

ecceso di radicali liberi vivono tanto quanto vermi normali¹⁴, mentre topi che producono più anti-ossidanti non vivono più a lungo del normale¹⁵. Inoltre, uno studio su soggetti umani ha dimostrato che la supplementazione dietetica con anti-ossidanti (vitamina C e vitamina E) preveniva l'effetto salutare dell'esercizio fisico¹⁶, ed un altro più recente ha associato con essi un'elevata mortalità¹⁷, non supportando il loro uso nella prevenzione primaria o secondaria delle malattie. Eppure, nessuno di questi risultati ha determinato un rallentamento del mercato degli anti-ossidanti a livello globale, che va dal cibo alle bevande fino ad additivi agli animali da allevamento. Si stima anzi che esso aumenterà da 2.1 milioni di dollari del 2013 a 3.1 milioni nel 2020. Oggi, molti ricercatori concordano nel dire che i radicali liberi possono causare danno cellulare, ma sembra essere una normale reazione dell'organismo allo stress. Altri invece sono sempre più convinti che i radicali liberi abbiano effetti benefici, per esempio proprio sulle capacità anti-ossidanti, ma anche sulla biogenesi mitocondriale, sui meccanismi di difesa intracellulari e sulla sensibilità all'insulina. E' quindi probabilmente una questione relativa sia alle loro concentrazioni (in eccesso hanno una serie di conseguenze negative) sia all'età dell'individuo che viene esposto a tali concentrazioni (a maggiore età corrispondendo una maggiore suscettibilità). In questo contesto, l'azione degli anti-ossidanti andrebbe valutata in maniera più critica dalla comunità scientifica¹⁸.

3. L'autismo non è dovuto ai vaccini

La ricerca delle cause dell'autismo, una malattia neurologica che va ora sotto il nome di Disturbi dello Spettro Autistico (DSA), ha generato dei forti dibattiti e, sfortunatamente, anche un eccesso di cattiva scienza. I DSA sono caratterizzati da una compromissione grave e generalizzata in due aree dello sviluppo: quelle delle capacità di comunicazione e dell'interazione sociale. Eppure i bambini affetti da DSA sembrano avere delle capacità artistiche insolite o geniali, tanto che molti artisti famosi sono stati associati ad essi: musicisti come Mozart, Beethoven, scrittori come Hans Christian Andersen e George Orwell, pittori come Van Gogh e Andy Warhol. C'è anche chi, come lo psichiatra irlandese Michael Fitzgerald, docente del Trinity College di Dublino, ha sostenuto in passato di avere trovato «l'anello mancante» tra genio e follia: la prova che gli spiriti superiori non possono non avere disturbi mentali, in particolare la sindrome di

Asperger, una forma di autismo¹⁹. Paradigmatica di questa teoria è la vita di Vincent Van Gogh (Figura 3). Respinto il suo lavoro presentato nel 1886 all'Accademia di Anversa per l'ammissione ai corsi d'insegnamento superiore, Van Gogh passò molta della sua breve vita in manicomio, durante la quale comunque riuscì a portare avanti il suo discorso pittorico (e con molte opere straordinarie!). In vita non vendette quasi mai i suoi quadri e morì suicida, fine tipica dell'artista malato e disadattato. Nel 1922 gli fu "diagnosticata" da Karl Jaspers una forma di schizofrenia, ma in realtà è più probabile che soffrisse di epilessia²⁰.

La cattiva scienza sull'autismo è nata negli anni '90 del XX secolo quando Andrew Wakefield erroneamente correlò le vaccinazioni all'incremento dei tassi di autismo. Da allora, gli scienziati hanno cercato di riparare alcuni dei danni durevoli che hanno infestato la scienza che sottende le vaccinazioni, ma anche la ricerca sull'autismo.



Figura 3. V. Van Gogh, Autoritratto con cappello di paglia, olio su tela, datato 1887-1888.

Il vaccino MPR è un vaccino per l'immunizzazione contro morbillo, parotite e rosolia. L'associazione tra vaccino MPR e autismo fu oggetto nel 1998 di una pubblicazione basata su dati fraudolenti da parte dell'autore nella prestigiosa rivista "The Lancet"²¹. Il lavoro è stato fatto oggetto di una approfondita

14. Doonan R., McElwee J.J., Matthijssens F., Walker G.A., Houthoofd K., Back P., Matscheski A., Vanfleteren J.R., Gems D. Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev.* 22(23):3236-41, 2008.
15. Pérez V.I., Van Remmen H., Bokov A., Epstein C.J., Vijg J., Richardson A. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell.* 8:73-5, 2009.
16. Ristow M., Zarse K., Oberbach A., Klötting N., Birringer M., Kiehntopf M., Stumvoll M., Kahn C.R., Blüher M. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:8665-70, 2009.
17. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud, C. Antioxidant supplements to prevent mortality. *J. Am. Med. Assoc.* 310: 1178-9, 2013.
18. Ristow M., Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). *Dose Response* 12: 288-341, 2014.
19. Fitzgerald M. *The genesis of artistic creativity: Asperger's syndrome and the arts.* Jessica Kingsley Publishers, London 2005.
20. Van Gogh, Rizzoli-Skira, Milano 2003, p. 17.
21. Wakefield A., Murch S., Anthony A., Linnell J., Casson D.M., Malik M., Berelowitz M., Dhillon A. P., Thomson M.A., Harvey P., Valentine A., Davies S. E., Walker-Smith J.A. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351: 637-41, 1998.



analisi e successivamente si comprese, grazie ad un'inchiesta del giornalista del "Sunday Times" Brian Deer, che Wakefield aveva molti e non dichiarati conflitti di interesse, aveva manipolato l'evidenza e aveva infranto il codice etico. È interessante però notare che la rivista dichiarò in parte retratto il lavoro nel 2004 da parte di alcuni autori (ma non di Wakefield) e finalmente del tutto solo nel 2010, proprio dall'*editor in chief* della rivista (Lancet. 2010 Feb 6; 375: 445). Stiamo parlando di un periodo di dodici anni, in cui evidentemente è difficile screditare falsi miti, soprattutto quando a pubblicarli è una delle riviste più importanti del settore. L'*editor-in-chief* Richard Horton dichiarò che essa era completamente falsa e che la rivista era stata ingannata. Nel 2011, un'altra importante rivista medica, il "British Medical Journal", pubblicò un editoriale (<http://www.bmj.com/content/342/bmj.c7452>) che descriveva la ricerca di Wakefield come fraudolenta sulla base di altre informazioni prodotte da Deer. Oggi, il consenso scientifico è che il vaccino MPR non abbia nessun tipo di legame con l'autismo, e che i benefici del vaccino superino grandemente i suoi rischi ²².

A parte la radiazione di Wakefield dall'albo dei medici inglesi avvenuta nel 2010, è notevole la ricaduta a livello sociale di tutta questa vicenda. I tassi di vaccinazione nel Regno Unito ed Irlanda calarono bruscamente dopo la pubblicazione del lavoro di Wakefield, il che fu seguito da un aumento significativo del morbillo e della parotite, determinando morti e danni gravi. Ci fu nel 2011 un articolo scientifico che descrisse la connessione vaccino-autismo come «forse l'inganno medico più dannoso degli ultimi 100 anni» ²³.

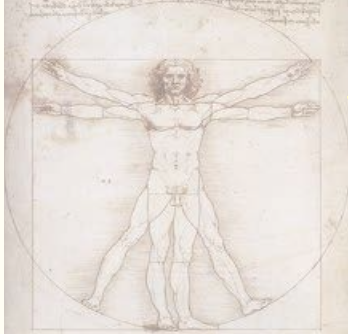
Benché le vaccinazioni nel Regno Unito siano da allora aumentate leggermente e le coperture vaccinali superino l'80% del 2003-2004, esse sono ancora sotto il livello del 95%, raccomandato dalla World Health Organisation al fine di assicurare l'immunità di gruppo. Nel 2008, per la prima volta in 14 anni, il morbillo è stato dichiarato endemico in Inghilterra e Galles. Centinaia di migliaia di bambini nel Regno Unito sono rimasti senza protezione a causa di questa caduta della vaccinazione. Si cerca ora in queste nazioni di ricostruire la fiducia dei genitori nella vaccinazione MPR.

Un'altra ricaduta di questa vicenda, tanto importante quanto quella sulle malattie infettive, è che energie, emozioni e denaro sono stati devianti dagli sforzi per comprendere le vere cause dell'autismo e per aiutare i bambini e le loro famiglie a vivere con esso. La ricerca è comunque continuata ed ha scoperto fattori genetici coinvolti, ma anche fattori ambientali. In quest'ultimo campo, proprio recentemente alcuni ricercatori hanno trovato una correlazione tra alcuni composti chimici usati come pesticidi e l'insorgenza di autismo, in uno studio che ha coinvolto 1144 bambini ²⁴. In particolare, sembrerebbe che l'esposizione del feto a questi composti durante la gravidanza sia importante per lo sviluppo successivo di DSA.

Comunque, stante il fatto che sono necessari ulteriori studi su numeri congrui di individui, come quello appena accennato, è stato ormai stabilito che non sono i vaccini a determinare l'insorgenza di autismo. Questo è stato dimostrato valutando il contenuto di antigeni presenti nei vaccini: il quantitativo di antigeni era lo stesso sia per i bambini che svilupparono DSA sia per coloro che non li svilupparono ²⁵. Infine, anche il thimerosal, un preservativo a base di mercurio, ormai non più usato nella preparazione dei vaccini, se non nel caso di vaccini anti-influenzali, è stato "assolto" da una meta-analisi del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) americano, compiuta a partire dal 2003 (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/cdcstudiesonvaccinesandautism.pdf>). Per concludere, è necessaria più ricerca condotta bene ed indipendente per individuare i soggetti a rischio e per identificare i bambini con DSA il più precocemente possibile.

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

-
22. Demicheli V., Rivetti A., Debalini M. G., Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2: CD004407, 2012.
 23. Laherty D.K. The vaccine-autism connection: a public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science. *Ann. Pharmacother.* 45: 1302-4, 2011.
 24. Lyall K., Croen LA., Sjödin A., Yoshida C. K., Zerbo O., Kharrazi M., Windham G. C. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ. Health Perspect.* 2016 Aug 23.
 25. DeStefano F., Price C.S., Weintraub E. S. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J. Pediatr.* 163: 561-7, 2013.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

Vi dono una poesia...

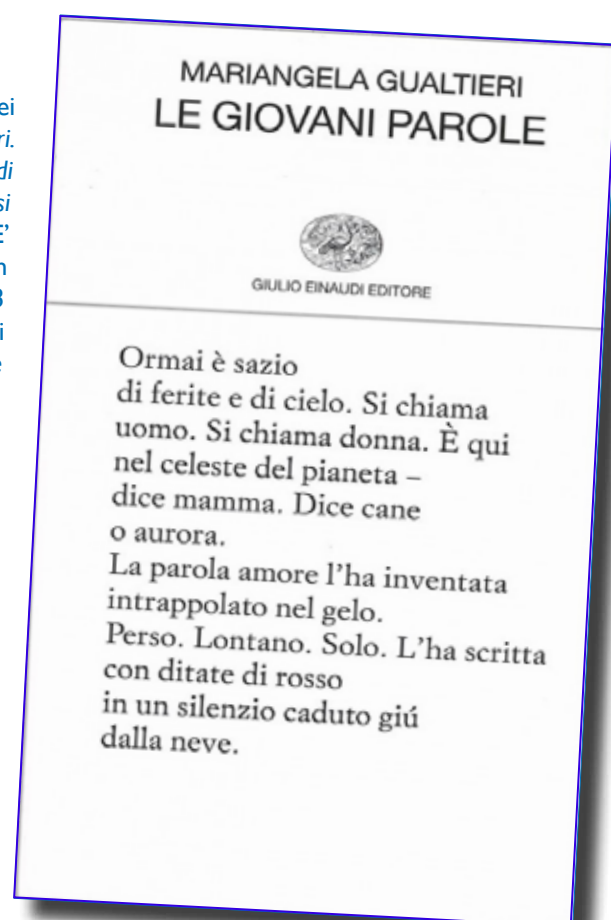
In periodo prenatalizio, non ho trovato di meglio che donarvi una poesia, sintesi di affetti e di vita al femminile, narrazione dell'amore di cui tutti avremmo bisogno e che sostiene in maniera straordinaria molte delle famiglie di cui ci occupiamo quotidianamente.

“Allenamento con Te”

di **Mariangela Gualtieri**, dalla raccolta di poesie “ **Le giovani parole** “
(pag. 95) - Giulio Einaudi Editore, Torino 2015 -

“**Le giovani parole**” è un verso di Beppe Salvia ed ho trovato in rete una dichiarazione di Mariangela Gualtieri: “l’ho pensato come definizione della parola poetica: la poesia è parola inconsumabile, parola che non invecchia e dunque è sempre giovane parola. Questo titolo mi piaceva talmente che dal rito sonoro l’ho fatto transitare al libro, mentre di solito si fa il contrario”.

Mariangela Gualtieri è Poeta (parola anche femminile, Lei dice: “voglio pensare che la parola “poeta” comprenda entrambi i generi. Poeta è una parola bellissima e la preferisco, mi pare della famiglia di atleta, di asceta, parole che stanno molto bene vicino al poeta, quasi ad indicare che è di secondaria importanza il genere, in certi casi”). E’ nata nel 1951 a Cesena, in terra di Romagna e dopo una laurea in architettura si è dedicata alla recitazione per poi fondare nel 1983 insieme a Cesare Ronconi il Teatro Valdoca. Fra le sue precedenti raccolte di versi: *Antenata* (Crocetti 1992), *Fuoco centrale* e altre poesie per il teatro (Einaudi 2003), *Senza polvere senza peso* (Einaudi 2006), *Paesaggio con fratello rotto* (Sossella 2007), *Bestia di gioia* (Einaudi 2010). Con la raccolta di poesie “Le giovani parole” ha nello scorso ottobre vinto il premio di poesia Caput Gauri e la sua lettura del testo poetico è stata, per chi era presente, un’emozione rara e preziosa, in sintonia con quanto lo scrittore Marcello Simoni, ha descritto nella presentazione dell’antologia del premio: “scrivere poesie richiede coraggio. Può sembrare una frase scontata, ma se si è del mestiere si sa bene quanto possa pesare guardarsi allo specchio e mettere nero su bianco quel che si vede, senza trucchi né menzogne. Poiché è questa la vera poesia, a prescindere dal fatto che si usino le parole giuste e la giusta eleganza”.





Allenamento con Te

*Scrivere ancora per te.
 Contro quella tua sponda
 Ho sbattuto nello scontro
 Le tue punte aguzze, le mie – le tue braci.
 Ho pianto molto – per te.
 Ho spento in me un'ira scancellante
 che ti voleva estinto. Una fatica
 e furia che inghiottì le parole
 e ne lascia sonare solo poche, confuse
 ottenebrate. Ma per te è piaciuta
 nel mio fondo un'acqua feconda
 goccia a goccia da un tempo
 e adesso
 sottovoce la notte una gioia
 balbetta nel petto d'essere insieme
 abbracciati in un letto
 del mondo. E tentare, non stancarsi,
 imparare ancora
 nelle latitudini terrestri – come
 fare la traversata, in un fiorendo
 di compassione e passione, in un amando
 tutto – di largo – in remissione.
 In attento dolce duro
 allenamento con te.*

“Questa poesia, a differenza di altre mie poesie d'amore, racconta un amore di lunga, lunghissima durata. Chi ha fatto questa esperienza sa quanto sacrificio ci sia stato a volte nel sostenere la debolezza propria o dell'altro, la difficoltà, la parte più indocile e primitiva di entrambi. Ma sa anche la meraviglia a cui questo percorso porta: un amore fortificato e allo stesso tempo sottile, profondo e libero, così libero da abbracciare tutte le creature.”

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

Questa poesia, pare a me, una splendida espressione della femminilità, quella che disegna e costruisce i percorsi della vita e degli affetti e che con tenacia tesse la tela che unisce, da senso all'amore, che diventa rapporti, legami e famiglia, espressione universale della nostra umanità di donne e uomini. Poesia che è a mio avviso anche narrazione con accenti universali e condivido quanto Rachele Palmieri ha scritto sulle poesie d'amore di Mariangela Gualtieri: “Qualcuno riesce a raccontare il suo amore; altri riescono nell'impresa di raccontare l'Amore.”

Ho chiesto, su questa poesia, un commento a Mariangela Gualtieri, così da poter aggiungere il suo pensiero al testo della poesia e Lei ha risposto:

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).

ID/TAUT	Type	Title	SO
CD001021 2011; updated 31 JAN 2011 Ryan G et al	Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review	Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12 Art. No. CD001021. doi: 10.1002/14651958.cd001021.pub2	Health Technology Assessment Database YR 2011 14(4): 1-181
CD004197 2008; updated 2 JAN 2009 Langton Flower SC, Smyth AP	Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review	Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 5 Art. No. CD004197. doi: 10.1002/14651958.cd004197.pub2	Health Technology Assessment Database YR 2008 12(4): 1-181
DARE-12013020676 2013 Hag L	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotics for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: a network meta-analysis of randomised controlled trials comparing inhaled sodium powder to oral antibiotics for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Health Technology Assessment Database YR 2013 17(16): 1-181	Health Technology Assessment Database YR 2013 17(16): 1-181
DARE-12013048773 2013 Tobiasen P	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotics for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: a meta-analysis and economic model. Health Technology Assessment Database YR 2013 17(16): 1-181	Health Technology Assessment Database YR 2013 17(16): 1-181
DARE-12013044873 2012 Lilienfeldt KJ	Other Reviews - DARE Review	A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis YR 2012 11 NO. 5 PG: 459-470	Journal of Cystic Fibrosis YR 2012 11 NO. 5 PG: 459-470
DARE-11905000772 1998 Mullerhaupt S	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotic experimental antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefit, adverse effects and economic model. Health Technology Assessment Database YR 2011 14(4): 1-181	Health Technology Assessment Database YR 2011 14(4): 1-181
HTA-32011000629 2011 Health Technology Assessment	HTA - Health Technology Assessment Report	Collisthethate sodium powder for cystic fibrosis. Health Technology Assessment Database YR 2011 14(4): 1-181	Health Technology Assessment Database YR 2011 14(4): 1-181

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

Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis
Langton Flower SC, Smyth AP. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 5 Art. No. CD004197. doi: 10.1002/14651958.cd004197.pub2

Criteria for inclusion in the review or study search: We included randomised controlled trials (RCTs) of people with CF, in whom *Pseudomonas aeruginosa* had recently been isolated from respiratory secretions, via cultured 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 topical or rectal antibiotics.

List of included studies: Gibson 2003, Freedman 2008, Valeriu 1991, Wessmann 1998

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

Interventions: Inhaled tobramycin; oral colistin and inhaled colistin.

Outcome Measures: Subjective asthma; Change in modified Smechmann score from baseline; Change in weight from baseline; Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined - worst case); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Gibson 2003); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Wessmann 1998); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa*; Proportion colonised with *P. aeruginosa*.

MAIN RESULTS: The search identified 28 trials. Five trials (88 participants) were eligible for inclusion; two trials are ongoing. Evidence from two trials showed treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection with inhaled tobramycin results in microbiological eradication of the organism from respiratory secretions more often than placebo, OR 0.15 (95% CI 0.03 to 0.65) and that this effect may persist for up to 12 months. These trials were of low methodological quality. The only identified RCT of oral colistin and inhaled colistin showed no effect on eradication of *P. aeruginosa*. Results suggested treatment of early infection results in microbiological eradication of *Pseudomonas aeruginosa* more often than usual treatment after two years. OR 0.24 (95% CI 0.08 to 0.68). There is insufficient evidence to determine whether antibiotic strategies for the eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* decrease mortality or morbidity, improve quality of life, or are associated with adverse effects compared to placebo or standard treatment.

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

Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis
CD001021 - Ryan G et al
Ryan G, Singh M, Dixon K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12 Art. No. CD001021. doi: 10.1002/14651958.cd001021.pub2

Criteria for inclusion in the review or study search: Trials were included if inhaled antibiotic treatment was used for at least four weeks in people with CF, treatment allocation was randomised or quasi-randomised, and there was a control group (either placebo, no placebo or another inhaled antibiotic).

List of included studies: Choonian 2007, Day 1986, Gibson 2003, Hedden 1981, Hodder 2002, Jenhan 1987, Kim 1994, Lesson 2002, Lehrer 2007, Medley 1998, Metcay 2008, Murphy 2004, Nishimura 1995, Nishimura 2008, Tapan 1982, Murray 1993, Murray 1998, Stead 1987, Wessmann 1998.

THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

Vertex è impegnata a creare nuove possibilità di trattamento in medicina per migliorare la vita dei pazienti.

Lavoriamo con ricercatori, medici, esperti di salute pubblica e altri professionisti che condividono la nostra visione, per trasformare la vita delle persone affette da gravi patologie e quella delle loro famiglie.



