

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Opinioni

Ricerca in Italia: quale ruolo può avere l'associazionismo onlus?

Centri a confronto

Riporta l'andamento del FEV₁ della casistica del tuo Centro dall'età pediatrica all'età adulta; commentalo e confrontalo con i dati equivalenti del Patient Registry 2011. Illustra inoltre la terapia per la malattia polmonare nei primi 6 anni di vita.

Saper fare

Shuttle walking test modificato

Casi clinici

Bioetica

La storia di M.: "bridge" al trapianto a tutti i costi?

Narrazione e Medicina

Un'introduzione alla medicina narrativa: perché le parole fanno accadere le cose

Medicina delle evidenze

Ivacaftor (VX-770), un potenziatore della proteina CFTR con mutazione G551D: potenziale terapeutico ed aspetti di farmacoeconomia

Novità dalla SIFC

SIFC dall'autunno alla primavera, da Tirrenia a Napoli

WWW.FC

Medicina, cultura ed arte

L'arte e il cervello: intersezioni e cortocircuiti nel Novecento

F. Cardini – Cristiani perseguitati e persecutori. Salerno Editrice



Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriali

Ricerca scientifica in Fibrosi Cistica: è veramente orientata ai fabbisogni dei pazienti?

Pag. 3

G. Magazzù, Messina

Franco Panizon: "...pediatra, insegnante, scrittore, pittore, ma soprattutto libero pensatore"

Pag. 4

Loredana Lepore e Furio Poli, Trieste

Opinioni

A cura di A. Amaddeo, R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

Ricerca in Italia: quale ruolo può avere l'associazionismo onlus?

Pag. 5

Centri a confronto

Considera la tua casistica in uno degli anni 2008, 2009, 2010 o 2011 e riporta l'andamento del FEV1 (% predetto) dall'età pediatrica all'età adulta. Commenta il grafico di andamento del FEV1 della tua casistica in un anno e confrontalo con i dati equivalenti riportati dal Patient Registry 2010 o 2011 della CF Foundation. Illustra inoltre brevemente quali trattamenti sono applicati per la malattia polmonare di routine o su indicazione nei primi 6 anni di vita.

Pag. 8

G. Cimino, V. Massaro, C. Masellis, P. Troiani, S. Bertasi, Roma

A. S. Neri, C. Braggion, Firenze

Saper fare

Shuttle walking test modificato

Pag. 12

G. Mamprin, Treviso

Casi clinici

A cura di A. Amaddeo, R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

Caso 12

Pag. 16

Bioetica

A cura di P. Funghi

La storia di M.: "bridge" al trapianto a tutti i costi?

Pag. 19

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il problema e le sue riflessioni (Dr. R. R.), tre medici specialisti di fibrosi cistica (L. Minicucci, Genova – S. Bertasi et al., Roma – E. Baldo, Rovereto), un chirurgo del Centro Trapianti (A. Bertani, Palermo), uno psicologo (P. Catastini, Firenze), un coordinatore infermieristico (A. M. Oneta, Milano), due fisioterapisti (F. Alatri, Roma – A. Brivio, Milano) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

Narrazione e Medicina

A cura di I. Lesmo

Un'introduzione alla medicina narrativa: perché le parole fanno accadere le cose

Pag. 28

Medicina delle evidenze

A cura di G. Vieni

Ivacaftor (VX-770), un potenziatore della proteina CFTR con mutazione G551D: potenziale terapeutico ed aspetti di farmacoeconomia

Pag. 30

Novità dalla SIFC

SIFC dall'autunno alla primavera, da Tirrenia a Napoli

Pag. 32

C. Castellani, Verona

www.fc

A cura di D. Salvatore

Pag. 33

Medicina, cultura ed arte

L'arte e il cervello: intersezioni e cortocircuiti nel Novecento

Pag. 35

M. Conese, Foggia

F. Cardini – Cristiani perseguitati e persecutori. Salerno Editrice

Pag. 38

E. Baldo, Rovereto

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direttore Editoriale

Cesare Braggion

Comitato editoriale

Alessandro Amaddeo

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Giuseppe Vieni

Luigi Ratclif

Mirco Ros

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Giuseppe Magazzù

Consiglio Direttivo: Anna Brivio, Silvia Campana, Giuseppe Castaldo, Carlo Castellani, Mirella Collura, Barbara Messori, Maria Vittoria Di Toppa.

email: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

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

Stampa:

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

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© Scientific Publications s.r.l., Milano

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





Ricerca scientifica in Fibrosi Cistica: è veramente orientata ai fabbisogni dei pazienti?

Più di 40 anni fa un medico di medicina generale faceva notare l'enorme distanza che intercorre tra i risultati degli studi che sono normalmente invocati per fornire le risposte sulla efficacia di nuovi interventi terapeutici (RCT) e la loro applicabilità nella pratica clinica (1). Questo veniva attribuito al fatto che i pazienti arruolati nei RCT sono diversi da quelli che un medico si trova di fronte nel suo ambulatorio. Riprendendo questa osservazione, più di recente sul Lancet, in una serie di articoli educazionali sul trattamento individualizzato e, in particolare sulla validità esterna o applicabilità dei risultati dei RCT (2), si evidenziava tra gli altri punti che i pazienti selezionati nei RCT sono molto aderenti alle cure (al contrario di quanto avviene nella pratica), perché in caso contrario sarebbero esclusi dallo studio, e hanno una bassa incidenza di effetti avversi. Questi ultimi sono pochi sia perché alcuni pazienti vengono esclusi dallo studio in presenza di reazioni indesiderate, se valutate in una fase preliminare del trial (fase del running in), sia perché essi hanno una scarsa probabilità di presentarli nel breve lasso di tempo in cui si svolge lo studio rispetto agli effetti avversi che si registrano dopo anni di trattamento con il farmaco in questione. Nello stesso articolo si faceva notare che anche gli outcome scelti per valutare l'efficacia sono spesso surrogati e di scarsa rilevanza clinica e veniva, inoltre, avanzata già l'idea che gli stessi outcome ritenuti rilevanti clinicamente dai medici non lo sono dal punto di vista dei pazienti.

La validità esterna non viene richiesta dalle agenzie che regolano l'immissione in commercio dei nuovi farmaci (esempio la FDA in US o l'AIFA in Italia), dai comitati etici e non viene presa in considerazione nelle revisioni sistematiche della stessa Cochrane. Riguardo all'importanza di prendere in considerazione la validità esterna nei RCT, il CONSORT statement, cui si ispirano le principali riviste per raccomandare agli Autori come riportare i risultati dei RCT, circa 4 anni fa (3) ha aggiornato gli item da prendere in considerazione, aggiungendo i punti sopra menzionati. Nello stesso articolo si suggeriva che sempre più i RCT dovrebbero essere pragmatici, e dovrebbero prendere in considerazione quanto (e quali pazienti) si osserva nella pratica clinica. Di fatto queste raccomandazioni ancora sono eccezionalmente seguite nei RCT pubblicati.

Riguardo alla divergenza tra clinici e ricercatori in genere, da una parte, e i pazienti, dall'altra, circa gli obiettivi e gli outcome della ricerca da prendere in considerazione, c'è stato un dibattito su questa rivista ispirato da una accorata lettera di Alessandro Liberati pubblicata su Lancet nel 2011. Sono inconciliabili queste posizioni?

Il 23 luglio del 2012 la Commissione Metodologica del neo-fondato Istituto per la Ricerca sugli Outcome Centrata sui Pazienti (PCOR-I è l'acronimo inglese corrispondente) ha redatto la prima versione del Manuale (4) nel quale si possono

trovare gli standard metodologici e di azione perché si arrivi dalle due parti (ricercatori e pazienti) ad adottare un metodo comune che consenta di scegliere gli outcome centrati sul paziente perché da questi avvertiti come prioritari. Il Manuale fornisce delle tabelle di "traduzione" dove sono appaiate (e tradotte) le domande in linguaggio semplice dei pazienti ai disegni clinici corretti che possano fornire le risposte. Come le coordinatrici della commissione affermano su un articolo, pubblicato su NEJM (5) dopo una settimana dall'immissione sul web del Manuale, "...senza una guida sistematica per l'uso appropriato ed efficiente di questi metodi, la loro rapida crescita e complessità aggiungerà solo confusione".

La SIFC prima ancora che il dibattito si sviluppasse e che venisse pubblicato il Manuale aveva identificato come obiettivo del proprio Congresso nazionale di "Riassegnare le priorità delle persone con FC". Al Congresso di Tirrenia è stato avviato il dibattito arricchito dalla presenza di LIFC e FFC. Ora la Società avvalendosi del gruppo di persone formate per la ricerca clinica durante lo scorso anno e in maniera paritetica con rappresentanti della LIFC intenderebbe sperimentare l'adozione della PCOR e del Manuale per identificare e disegnare nuovi studi ispirati a questo tipo di ricerca. Perché questo non sia velleitario occorre acquisire i metodi giusti (5). Se nell'anno che sta andando via la SIFC ha messo al centro il dibattito sulle Priorità delle persone con FC, il 2013 potrà avere il filo conduttore delle sinergie, che potranno svilupparsi con FFC e LIFC perché la PCOR si possa realmente applicare.

Giuseppe Magazzù

Presidente della SIFC
(magazzug@unime.it)

Riferimenti essenziali

1. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency: random reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
2. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". Lancet 2005; 365:82-93.
3. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Gent BHM, Oxman AD, Moher D, for the CONSORT and Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc) groups. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. BMJ 2008a2390 doi: 10.1136/bmj.a2390 (Published 11 November 2008).
4. <http://www.pcori.org/survey/methodology-report>
5. Gabriel SE, Normand S-LT. Getting the Methods Right — The Foundation of Patient-Centered Outcomes Research. N Engl J Med 367; 9:787-90



Franco Panizon: "...pediatra, insegnante, scrittore, pittore, ma soprattutto libero pensatore"

Commemorare il prof. Franco Panizon, o provare a farlo, senza essere retorici, né banali, non è cosa certamente facile. Panizon è stato pediatra, insegnante, scrittore, pittore, ma soprattutto un libero pensatore, al quale nessuna etichetta può essere attribuita: né ideologica, né politica, né religiosa, perché era un uomo libero da ogni credo o ideologia preconstituita.

Egli si era specializzato in Clinica Pediatrica nel 1951 presso l'Università di Padova ed aveva successivamente prestato servizio nelle Cliniche Pediatriche di Padova, Sassari, Ferrara, Pavia ed infine a Trieste, dove ha concluso la sua carriera. Professore Universitario di Puericoltura dal 1955 al 1967, poi dal 1967 al 1997 è diventato Direttore della Clinica Pediatrica dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste. Con il suo pensionamento, era stato insignito del titolo di Professore Emerito della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Trieste.

Negli anni '70, Panizon ha compiuto alcune grandi rivoluzioni: ha avuto il coraggio di svuotare il reparto, di creare cioè il cosiddetto ospedale di giorno o Day-Hospital che oggi tutti noi conosciamo e utilizziamo ma che in quegli anni costituì una grande rivoluzione, paragonabile quasi a quella che aveva compiuto nello stesso periodo Franco Basaglia aprendo gli istituti psichiatrici (Panizon e Basaglia erano grandi amici). A quel tempo questa rivoluzione dell'ospedale "diurno", che portava ad uno svuotamento delle corsie, non era semplice né facile per un primario, che si vedeva ridotti i finanziamenti che dipendevano dal numero dei giorni di degenza e aveva l'amministrazione ospedaliera contraria a tale innovazione. E' da sottolineare anche che questa rivoluzione non fu nella scuola medica locale mai ben capita, né valorizzata nella sua grande portata. Con la deospedalizzazione e l'umanizzazione delle cure pediatriche, il bambino riduceva quasi a zero i tempi morti in ospedale, rimaneva ricoverato solamente per le patologie acute e soprattutto, altra grande rivoluzione, aveva la madre sempre vicina, mentre in tutte le altre pediatrie italiane il bambino ricoverato riceveva le visite dei genitori due volte alla settimana.

Tutto ciò oggi ci appare impossibile: un bambino malato, lasciato dai genitori in un ambiente ostile, quando più aveva bisogno di loro; ma così purtroppo accadeva dappertutto. Sappiamo oggi che la separazione dai genitori produce una situazione di depressione, tanto più importante quanto più è protratta e quanto più è piccolo il bambino. L'aver le madri in ospedale costituiva, al di là dei problemi logistici, un osservatore critico dell'operato di tutti, un soggetto a cui si doveva render conto giornalmente delle proprie azioni: e questo non era ammesso in quei tempi, poiché riusciva a modificare la figura dell'ospedale, che oltre a centro di assistenza e conoscenza, era diventato anche centro di potere.

Infine, l'altro straordinario cambiamento attuato da Panizon è stato il costante confronto tra i suoi collaboratori, da quello più anziano al più giovane degli specializzandi, tramite riunioni quotidiane, dove il suo insegnamento continuava ma dove era anche sempre disposto ad ascoltare e accettare opinioni diverse, a cambiare gli schemi terapeutico-diagnostici, se uno studio, ma meglio se più studi scientifici ne documentavano l'efficacia. La porta del suo studio, quando lo aveva (spesso ci

rinunciava per lasciar posto ad un bambino ricoverato che aveva bisogno dell'isolamento), era sempre aperta ed aveva una disponibilità assoluta a sentire le ragioni di tutti purché motivate e documentate in un'epoca in cui il professore-barone inavvicinabile e intoccabile era ancora molto in vigore. Era sempre alla ricerca del meglio per il piccolo paziente e per lui non esisteva il concetto "ho sempre fatto così", caro a molti suoi coetanei professori di medicina, per cui andava bene continuare in quel modo. Lui ci ha insegnato a metterci sempre in gioco e ad avere come unico obiettivo il benessere del bambino.

All'età di 80 anni, il giorno del suo compleanno, era a Luanda in Angola a curare i bambini africani; era andato più volte in Africa e quando ritornava era sempre più magro, emaciato, pallido ma gli brillavano gli occhi, specie dopo l'ultima permanenza, quando era riuscito ad aprire un ambulatorio di salute per i bambini dimessi dall'Ospedale La Divina Provvidenza.

Panizon ha scritto molti libri di medicina e di altro contenuto, dedicandosi negli ultimi anni alle neuroscienze. Il funzionamento del cervello, organo ancora in parte sconosciuto, era diventato uno dei suoi principali campi di interesse e grazie alle sue ricerche, ai suoi studi, ci ha permesso di comprendere meglio questo affascinante organo.

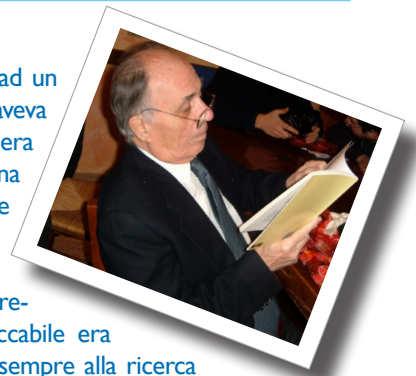
Era anche un intellettuale con un'immensa cultura letteraria, artistica e storica: i suoi editoriali su *Medico e Bambino* erano uno sguardo sul mondo, sul genere umano, sui problemi dell'inquinamento, sull'effetto serra, sullo sfruttamento dei paesi ricchi sui paesi poveri, sulla cupidigia del mondo occidentale. Le sue considerazioni sulla vita, sul ruolo del medico e del pediatra, ma anche del genitore, dell'educatore e del cittadino del mondo, sono state una continua fonte di stimolo e riflessione per tutti noi.

Il prof. Panizon ha dato alla nostra professione, ma i suoi appelli potrebbero essere validi per tutte le altre professioni, una dimensione di universalità, stimolandoci sempre a far bene, ad agire con il cuore e con la scienza, con il cuore e con la mente, nella consapevolezza che ognuno di noi nel suo piccolo, poteva contribuire a cambiare ed a migliorare questo nostro mondo.

Noi che abbiamo conosciuto l'uomo e la sua grandezza, noi che sappiamo quanto egli abbia influito sulla nostra vita professionale e non solo, non lo potremo mai dimenticare. E abbiamo anche il difficile compito di tramandare ai giovani i suoi insegnamenti, che comunque essi potranno facilmente trovare nei suoi numerosi libri di medicina e di altro contenuto e negli innumerevoli editoriali di *Medico e Bambino*. Per molti anni li continueremo ancora a leggere per la loro saggezza, profondità e anche per l'attualità che sempre ne deriva.

Loredana Lepore
Furio Poli

Istituto di Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste





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

Ricerca in Italia: quale ruolo può avere l'associazionismo onlus?

Nel numero 1 del 2012 di Orizzonti FC l'editoriale di G. Vieni prendeva le mosse da una lettera al Lancet di A. Liberati per riflettere su quanto la ricerca sia o meno orientata ai bisogni dei pazienti, anche nel caso della fibrosi cistica. Nel numero successivo la replica di G. Borgo della Fondazione per la Ricerca metteva l'accento sul ruolo e i metodi di un'agenzia per la ricerca e proponeva ai sanitari di pensare concretamente a come parlare di ricerca ai soggetti affetti e a come rendere i "pazienti" dei partner della ricerca. L'editoriale di G. Magazzù in questo numero di Orizzonti FC offre la prospettiva dell'EBM di far proprio, con una riconsiderazione dei metodi della ricerca clinica, il punto di vista dei soggetti affetti da una patologia. La Redazione si augura che questo dibattito vada avanti nei prossimi numeri anche con qualche ipotesi di lavoro o già con qualche proposta. Per contribuire ulteriormente a questo dibattito la rubrica Opinioni presenta le risposte di medici e membri dell'associazionismo onlus al quesito:

"Quali possono essere gli obiettivi e la strategia dell'associazionismo onlus per promuovere la ricerca di base e clinica nella realtà italiana?"

B. M. Assael, Medico, Verona
(baroukh.assael@ospedaleuniverona.it)

In Italia la legge 548/93 prevede il finanziamento specifico della ricerca sulla fibrosi cistica. Purtroppo essa è stata concepita male e applicata peggio. Il finanziamento non avviene infatti sulla base di una valutazione qualitativa di progetti di ricerca, ma viene concesso con gli stessi criteri usati per il sostegno all'assistenza e cioè sostanzialmente in base alla popolazione residente nella regione. Sono finanziati i centri regionali indipendentemente dalla loro capacità dimostrata di condurre e portare a termine dei progetti di ricerca. Si tratta di un meccanismo inammissibile e secondo me non può portare a un sostanziale miglioramento della qualità della ricerca. Le associazioni di pazienti, che hanno il massimo interesse a migliorare il livello della ricerca, dovrebbero chiedere una revisione della legge perché la valutazione di progetti sia fatta su base competitiva, con valutatori esterni, possibilmente internazionali e aperta a tutti. Abbiamo molti esempi che mostrano come solo questo meccanismo possa portare a un reale miglioramento della qualità prodotta. Enti che già si comportano in maniera simile sono la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica e Telethon che hanno finanziato diversi progetti sulla malattia.

Classicamente, il ruolo delle associazioni è di raccogliere fondi, indispensabili, facendoli poi gestire da chi professionalmente finanzia la ricerca. Oggi, si possono aprire altre prospettive. I progetti di ricerca importanti richiedono fondi cospicui e spesso consorzi di gruppi di ricercatori. Di questo si sono accorte altre associazioni nazionali che si occupano di fibrosi cistica come quella francese, inglese e tedesca. Le associazioni di pazienti europee potrebbero coordinarsi con la Società Europea Fibrosi Cistica per creare un ente finanziatore sovranazionale per la valutazione di progetti di ampie dimensioni e collaborativi, quelli di cui avremmo oggi bisogno, che creino sinergie fra i migliori centri europei.

Si possono immaginare altre strategie. Per esempio, creare grant di ricerca per giovani ricercatori (tipo "Il mio primo grant" dell'AIRC) oppure creare meccanismi separati per finanziare progetti di ricerca clinica e progetti di ricerca di base ecc. Il discorso potrebbe essere lungo.

La base di partenza è la volontà di creare un meccanismo di valutazione comparativa e competitiva come ho detto prima. Poi affidarsi a enti professionali e studiare meglio gli esempi già esistenti. Credo che una delle maggiori esperte in questo settore sia proprio italiana, Francesca Pasinelli direttrice di Telethon, che consulterei per avere idee migliori.

Vincenzina Lucidi, Medico, Roma
(lucidi@opbg.net)

Ricordo ancora oggi il mio stupore quando, negli anni '80, cominciando a studiare la fibrosi cistica e ad interessarmi della organizzazione scientifica internazionale per il trattamento e la ricerca per la FC, assistevo durante i congressi scientifici nord americani alla presenza e partecipazione attiva tra medici e "familiari" uniti nell'obiettivo di prevenire le complicanze e nella speranza di individuarne la terapia. E ricordo ancora la meraviglia provata quando per la prima volta mi trovai casualmente (in realtà indirizzata dalla Professoressa A. M. Giunta, che ringrazio ancora) a partecipare ad una riunione scientifica in Europa dei giovani adulti affetti, provenienti da ogni parte del mondo (ancora non si applicava la regola della segregazione). Ascoltavano con attenzione le relazioni di ricercatori e pazienti, che con interesse e competenza dibattevano le priorità, gli obiettivi, le strategie per rallentare l'involuzione del danno polmonare, della malnutrizione, del diabete e di tutte le altre complicanze. Da neofita, probabilmente, non percepivo le criticità ma sicuramente scoprii una competenza e partecipazione dei pazienti e loro familiari al dibattito scientifico che non conoscevo.

Ma soprattutto avevo imparato che esistevano “tanti” adulti con FC. Sicuramente il modello Nord Americano della CFF ci ha insegnato molto e passo dopo passo anche in Italia, soprattutto nell'ultimo decennio, si è sviluppata una cultura laica che partecipa e condivide con i clinici ed i ricercatori gli sforzi per sostenere malati di FC ed accelerare le innovazioni terapeutiche. Telethon e la Fondazione Italiana FC sono due esempi italiani di prestigio internazionale che coniugano la partecipazione laica alla ricerca di base e clinica.

A mio avviso, però, è tempo di sviluppare modelli più avanzati del semplice contributo economico. È necessario favorire un più ampio dialogo tra chi cura e chi è curato perché questo evita avventure in percorsi paralleli incapaci di dare valore aggiunto reciproco. Soprattutto evita la dispersione di energie e risorse. Sono convinta che per realizzare un modello di lavoro, come ci insegna da decenni la Cystic Fibrosis Foundation sia necessario sviluppare la capacità di dialogo tra medici, laici, strutture assistenziali, essenziale per condividere e perseguire con impegno obiettivi comuni. Io lo chiamo tavolo a più gambe, ognuna di esse importante per la stabilità e la reale potenzialità di utilizzo.

È un modello concreto non più di soli visionari, a mio avviso già in corso di realizzazione anche in Italia dove tutte le potenziali “gambe” hanno intrapreso una crescita psicologica, sociale, culturale. In questo modello un ruolo nuovo e importante assumono i luoghi di cura attraverso lo sviluppo di organizzazioni di modelli condivisi e partecipativi con l'utenza. In particolare i luoghi di cura hanno anche la responsabilità di far crescere la società civile, aiutarla ad acquisire la cultura e le competenze necessarie soprattutto alla gestione del malato cronico. Solo così migliorerà la qualità di vita dei pazienti.

Ho la fortuna di vivere un esempio concreto di questa evoluzione nell'Ospedale dove ho l'onore di lavorare. Al Bambino Gesù le Associazioni dei Genitori (sono circa una ventina) partecipano in percorsi organizzativi e condividono con la Direzione Sanitaria procedure per aiutare famiglie e bambini ricoverati ma soprattutto per formare con strumenti adeguati genitori e pazienti stessi a vivere con la malattia cronica soprattutto a domicilio. Nella nostra realtà ospedaliera la Direzione Sanitaria effettua anche riunioni periodiche formative con le Associazioni laiche perché senza una conoscenza adeguata si rischia l'incomunicabilità e limita il ruolo attivo dei laici nella struttura stessa. Per esempio la nostra Associazione di genitori per la FC (OFFICIUM) effettua turni programmati di presenza presso l'ufficio “relazioni con il pubblico” (URP) insieme a genitori di altre associazioni e turni di volontariato “di genitori in reparto” per sostenere chi ne ha bisogno. Naturalmente realizzare questo è faticoso per tutti, sanitari e laici, ma attraverso gli strumenti della competenza, metodologia, regole e rispetto reciproco si sviluppa un'osmosi di opportunità reciproche e sostegno anche in ambito scientifico. Ciò fa bene al paziente che riceve le migliori risposte possibili ai propri bisogni e a quelli della sua famiglia.

Furio Poli, medico, Trieste
(poli@burlo.trieste.it)

Come medico di un centro FC penso che il ruolo delle associazioni nella promozione della ricerca debba essere duplice e non possa prescindere da una stretta collaborazione, sia a livello locale che nazionale, con la SIFC e con i centri. Il primo aspetto, che può sembrare molto veniale, riguarda la raccolta dei

fondi attraverso la campagna nazionale ma anche con le iniziative locali nelle scuole, durante manifestazioni sportive, concerti o sagre. Queste attività svolte dai volontari delle associazioni hanno due ricadute molto pratiche e utili per i centri. Per prima cosa avere a disposizione dei fondi utilizzabili direttamente da e per i pazienti può risolvere alcuni problemi pratici. Tramite le donazioni dell'associazione siamo riusciti a ottenere alcuni strumenti utili per il centro, come ad esempio cicloergometri, spirometri o altri presidi utili ai pazienti durante i ricoveri. Una volta acquisiti, questi apparecchi possono diventare anche strumenti da utilizzare direttamente negli studi clinici che di volta in volta coinvolgono il centro. I fondi poi possono essere utilizzati per la formazione del personale del centro. A questo proposito l'associazione sponsorizza corsi universitari (Master, Dottorati o simili) o partecipazione a convegni nell'ottica di un miglioramento delle competenze di chi è coinvolto nell'assistenza quotidiana dei pazienti. Le occasioni di raccolta fondi però non si limitano mai a una semplice richiesta di finanziamento di progetti ma sono anche un momento di divulgazione e di spiegazione della malattia, offerta da chi vive e convive quotidianamente con la fibrosi cistica. Questa attività svolta dai volontari è in grado di sensibilizzare la popolazione meglio di tante pubblicità, proprio perché basata su uno scambio orizzontale di informazioni. La ricaduta pratica di tutto questo è che la popolazione può essere sempre più consapevole riguardo tematiche come la tutela dei diritti dei pazienti con fibrosi cistica, lo screening neonatale o il tanto discusso screening al portatore. La speranza è che dopo giornate come quelle della campagna nazionale la gente continui a informarsi, magari anche attraverso i siti delle associazioni e possa sostenere se necessario la ricerca per lo studio e la cura della malattia. Inoltre se le associazioni sono forti e in grado di raccogliere fondi questo non può che rafforzare la LIFC, il cui ruolo a livello nazionale è fondamentale. La LIFC per prima cosa deve coordinare le varie associazioni locali e garantire un'adeguata visibilità mediatica in occasione delle campagne di raccolta fondi. In secondo luogo proprio a livello nazionale la funzione precipua e principale della LIFC è di lavorare assieme alla SIFC per la promozione dei progetti di ricerca clinica o di base. Tale funzione non si esplica ovviamente solo attraverso il sostegno economico ma deve basarsi anche sullo studio continuo mirato a sostenere e selezionare i progetti più meritevoli e utili per i pazienti.

Sergio Ricciardi, Consulente per le Strategie alla Presidenza LIFC
(ser.ricciardi@gmail.com)

La ricerca di base e clinica sono ormai universalmente riconosciute come indispensabili mezzi per cercare di arrivare a sconfiggere le malattie che ci affliggono; la loro promozione è pertanto una costante di quasi tutte le Associazioni Onlus, che giustamente la affiancano agli obiettivi di una migliore qualità di vita e di cure e spesso all'inserimento nel mondo lavorativo dei pazienti di cui esse si prendono cura.

Se quanto detto vede una convergenza di obiettivo nelle singole associazioni in generale, ben più variegata sono le modalità con le quali le associazioni Onlus cercano di perseguire l'obiettivo della promozione della ricerca sia di base che clinica.

Vediamo quali sono gli obiettivi e le strategie più attuali alle quali la gran parte delle Onlus dovrebbe a mio parere far riferimento nella promozione della ricerca. La promozione della ricerca si

basa in genere sulla possibilità di finanziare economicamente ricerche di base e cliniche, sia convegni e/o studi mirati alla patologia di interesse per la specifica Onlus.

La capacità di promuovere la ricerca passa quindi dalla capacità della Onlus di

- sensibilizzare i cittadini e le istituzioni sugli scopi e gli obiettivi della ricerca;
- informare sugli avanzamenti e sui traguardi raggiunti e delle ricadute dirette sui pazienti;
- orientare la ricerca;
- raccogliere i fondi necessari;
- fare del marketing;
- costruire una immagine della propria onlus che sia riconosciuta e riconoscibile a livello nazionale;
- avere una organizzazione in grado di operare sul territorio nazionale.
- Quelli sopra sono solo un esempio di obiettivi (organizzativi) minimi che una Onlus dovrebbe darsi e perseguire per riuscire a raccogliere i fondi necessari a finanziare la ricerca. Volendo completare l'elenco, considerando una visione più ampia ed integrata, sarebbe necessario aggiungere la capacità di:
- essere parte di un network europeo di Associazioni con analoghi obiettivi per la patologia di interesse;
- condividere attività di marketing (giornate europee);
- condividere indirizzi di ricerca e bandi europei;
- ecc.

Risulta evidente che a fronte di questi obiettivi le Onlus devono adottare delle strategie organizzative che fondamentalmente facciano fare loro un salto di qualità portandole ad una dimensione almeno nazionale e ad una efficienza / efficacia che va ben oltre l'impegno fondamentale e insostituibile del "volontario".

Tornando alla ricerca, quale ricerca vogliamo finanziare? Tutti ci rispondiamo: "una ricerca di qualità!!". Come "garantirsi" che i propri finanziamenti vadano a tale tipo di ricerca?

Di seguito un esempio di obiettivi che una Onlus dovrebbe considerare:

1. finanziare solo progetti valutati da enti indipendenti;
2. evitare di finanziare progetti già finanziati altrove;
3. cercare di finanziare progetti che prevedono team di lavoro con competenze diverse;
4. favorire la creazione di network nazionali e/o internazionali;
5. evitare il finanziamento a "pioggia";
6. tener conto del "rischio ricerca", cioè della possibilità di ottenere o meno un risultato utile dalla ricerca finanziata.

Se fino a qualche anno fa i finanziamenti erano erogati di fatto esclusivamente sulla base di un rapporto di estrema fiducia verso coloro che li richiedevano, da qualche anno si è formata nelle Onlus una coscienza ed una consapevolezza che ha correttamente spinto le stesse ad avvalersi per la valutazione, con metodologia "peer review", dei progetti di ricerca ad esse sottoposti di strutture interne o esterne, competenti ed autonome e ovviamente "indipendenti" e comunque non sospettabili di "conflitto di interessi".

Tale iniziativa consente alle Onlus di finanziare progetti e ricerche che hanno ricevuto una "validazione" indipendente e le mette al riparo dal finanziare ricerche di scarso impatto o valore per le patologie di interesse.

Resta ancora come obiettivo importante quello di evitare che vengano finanziate ricerche analoghe in altre parti del mondo. Per

questo ultimo aspetto sarebbe opportuno creare dei database al fine di raccogliere tutte le ricerche, realizzate ed in corso, relativamente alla patologia di interesse, a livello di continente. Quanto detto presuppone quindi un collegamento tra le varie singole associazioni onlus a livello europeo, americano ecc, e tra queste. Tale database potrebbe inoltre costituire una fonte di consultazione di grande importanza per i ricercatori.

Per motivi di spazio concessomi non posso approfondire gli spunti che vi ho evidenziato, voglio però aggiungere una nota per la ricerca clinica, per la quale, oltre agli obiettivi già indicati, ce ne sono altri di tipo strutturale ed organizzativo che certamente mettono in grande difficoltà anche le onlus più volenterose. Il lavoro che attende tutti noi è ancora tanto!!! Buon lavoro a tutti.

Anna Zangrando, Presidente LIFC – Friuli Venezia Giulia, Trieste
(ass.fibrosi.fvg@libero.it)

Il ruolo della LIFC è in prima battuta quello di occuparsi della sensibilizzazione nei riguardi della malattia. Tale aspetto può sembrare riduttivo se inteso unicamente come semplice campagna di raccolta fondi; riveste invece un ruolo centrale se mirato a creare consapevolezza nei confronti della malattia, sia nella popolazione generale sia in alcuni particolari gruppi di persone. Ovviamente avere a disposizione dei fondi ci permette di poter finanziare direttamente l'attività dei centri, attraverso l'acquisto di materiali utili per attività di ricerca e cliniche ma anche con la promozione della formazione di medici e infermiere che nei centri lavorano. Siamo stati in grado di finanziare corsi per medici o altri operatori e continuiamo a supportare, nei limiti di quanto abbiamo a disposizione, le richieste dei centri per quanto riguarda strumenti come spirometri o presidi per la fisioterapia. Siamo così parte attiva nella promozione della ricerca, fornendo un supporto materiale tangibile ai vari progetti di ricerca clinica che il centro ci propone e per i quali siamo chiamati in causa. Ci impegniamo poi a richiedere ai centri la collaborazione a studi clinici nazionali e internazionali, fornendo ovviamente dove possibile il supporto necessario.

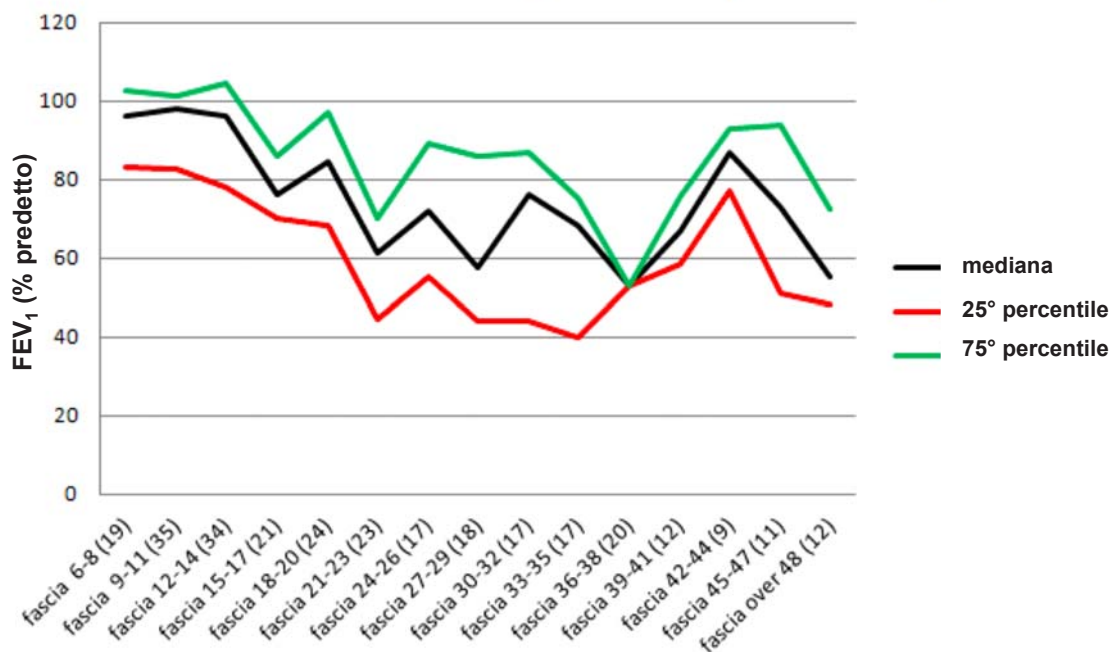
Al tempo stesso la nostra attività si svolge attraverso le campagne nazionali di raccolta fondi, durante le quali non ci limitiamo a chiedere un contributo per la lotta alla malattia ma cerchiamo di spiegare a chi ci avvicina cosa significhi vivere con la fibrosi cistica. Cerchiamo di raggiungere anche specifiche fasce di popolazione, andando nelle scuole dove incontriamo i ragazzi o coinvolgendo le associazioni sportive che spesso risultano interessate a promuovere le nostre iniziative. Lo stesso si può dire riguardo alle collaborazioni con altre associazioni come l'AIDO. Tutto questo non è mirato solamente a raccogliere maggiori fondi ma è strumento fondamentale perché la popolazione abbia sempre maggiore consapevolezza riguardo la malattia, ne conosca le problematiche e sia pronta a supportare le nostre richieste. Sempre per promuovere la ricerca penso che a livello nazionale la nostra funzione sia quella di collaborare con la società scientifica proprio per individuare i progetti e le iniziative che meritino di essere supportate, fornendo il nostro supporto pratico attraverso il coordinamento delle associazioni locali. Infine, sempre in concerto con la società scientifica, il nostro appoggio può essere rilevante nel richiedere alle istituzioni nazionali la promozione di progetti e azioni mirate sia alla qualità dell'assistenza dei pazienti, sia al finanziamento di ricerche collaborative.

Considera la tua casistica in uno degli anni 2008, 2009, 2010 o 2011 e riporta l'andamento del FEV₁ (%predetto) dall'età pediatrica all'età adulta. Commenta il grafico di andamento del FEV₁ della tua casistica in un anno e confrontalo con i dati equivalenti riportati dal Patient Registry 2010 o 2011 della CF Foundation. Illustra inoltre brevemente quali trattamenti sono applicati per la malattia polmonare di routine o su indicazione nei primi 6 anni di vita.

Il miglioramento dei livelli assistenziali ed una maggior conoscenza sia attraverso la ricerca di base che la ricerca clinica della Fibrosi Cistica, hanno portato negli ultimi due decenni ad una migliore aspettativa e qualità di vita di questi pazienti. Oggi la Fibrosi Cistica è una malattia non solo dell'età pediatrica ma anche e, forse prevalentemente, dell'adulto. Le curve di sopravvivenza e l'osservazione dell'andamento dello stato nutrizionale e della funzionalità respiratoria nel tempo testimoniano che oggi la Fibrosi Cistica è una malattia che si può affrontare efficacemente con buone aspettative. I programmi di screening neonatale, una maggior attenzione nel controllo e nella cura delle prime infezioni delle vie respiratorie, una maggiore attenzione rispetto alla "cross-infection", programmi nutrizionali più adeguati, una spinta più incisiva verso l'attività sportiva del paziente sono stati i cardini degli ottimi risultati ottenuti negli ultimi anni. Non bisogna dimenticare però la ricerca: la ricerca di base e la ricerca clinica ci stanno preparando ad un futuro (per una mutazione è già realtà) dove si parlerà probabilmente di pazienti "guariti".

Il grafico qui riportato mostra l'andamento della mediana e del range interquartile (25° e 75° percentile) di un parametro della funzionalità respiratoria, il FEV₁, nella popolazione di soggetti con fibrosi cistica seguiti presso il Centro di Riferimento Regionale del Lazio del Policlinico Umberto I di Roma. I pazienti sono raggruppati per classi di età e per ciascun paziente è stato considerato il valore "best" di FEV₁ registrato nel 2011; sono stati esclusi i valori della spirometria dopo trapianto polmonare. Il campione comprende pazienti con forma "classica" e patologia CFTR-associata.

Andamento del FEV₁ (% predetto) in 289 pazienti in cura presso il CRR di Roma, Policlinico Umberto I. Per ciascun paziente è stato considerato il valore "best" del FEV₁ nel 2011; i pazienti sono stati raggruppati in classi di età. E' riportato l'andamento della mediana, del 25° e 75° percentile del FEV₁ (% predetto) in base all'età.



Da una prima osservazione dei dati possiamo notare che fino a 18 anni e dopo i 40 anni i valori della mediana ma anche quelli del 25° percentile sono superiori al 65% predetto. Questi risultati a nostro avviso sono giustificati da:

- Il programma di screening neonatale ha permesso di fare diagnosi di Fibrosi Cistica già nei primi mesi di vita e quindi di iniziare un follow-up immediato, che consente di individuare precocemente sintomi di qualsiasi natura; questo ha portato ad un rallentamento della deflessione della funzionalità respiratoria nel tempo;

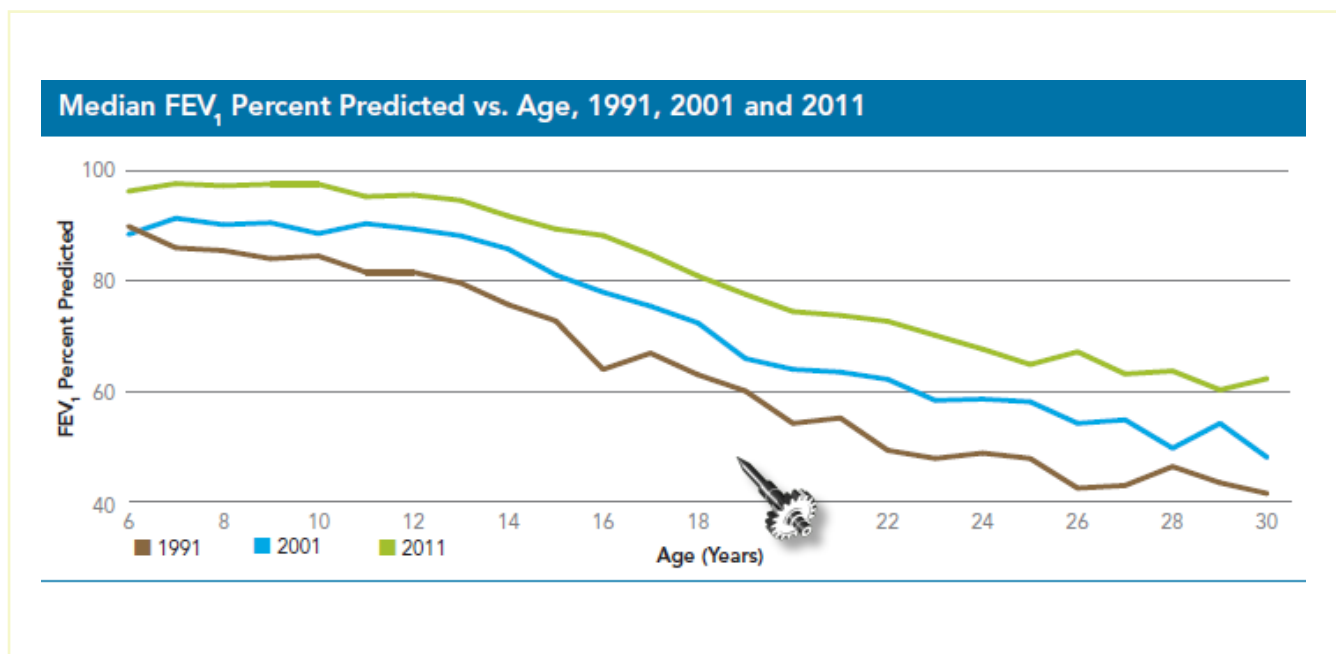
- Molti pazienti adulti hanno fatto diagnosi di Fibrosi Cistica in età avanzata (alcuni anche dopo 40 anni) per sintomi non particolarmente gravi (agenesia dei vasi deferenti, pancreatiti in età adulta); ciò potrebbe giustificare un andamento buono del FEV₁ anche dopo i 35 anni.

La deflessione della mediana del FEV₁ dopo i 18 anni può essere giustificata da:

- Aumento dei pazienti con colonizzazione ed infezione da *Pseudomonas aeruginosa*; i nostri dati microbiologici in accordo con i dati della CFF mostrano un sensibile aumento del numero di pazienti con colonizzazione di *Pseudomonas aeruginosa* in età adolescenziale;

- Una minore aderenza del giovane adulto alle terapie, a causa degli impegni scolastici, lavorativi, sociali, nonché un minore controllo da parte delle famiglie.

Osservando la stessa curva del registro della CF Foundation per l'anno 2011 non ci sono differenze significative rispetto all'andamento nel nostro Centro (da precisare che i dati riportati dalla CF Foundation riguardano pazienti fino all'età di 30 anni).



Cosa può fare la comunità scientifica per migliorare questi dati? La prima cosa da fare è ottimizzare le terapie del singolo paziente: individuare precocemente la colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* ed "aggredire" l'ambiente polmonare del paziente, valorizzando la qualità del muco o evidenze radiologiche di danno (la TAC del torace può essere di aiuto, se verificata ogni 2 o 3 anni). È anche importante avere a disposizione test di funzionalità respiratoria più predittivi rispetto al FEV₁ di danno polmonare precoce. Ma l'aspetto più importante è l'aderenza del paziente alla terapia, favorita da un dialogo e dalla comunicazione medico-paziente.

Per quanto riguarda il trattamento della malattia polmonare nei primi 6 anni di vita, gli aspetti essenziali sono i seguenti:

Se il bambino è asintomatico, il medico si limita a consigli generali di buona igiene generale, di igiene nasale, di avvio all'attività sportiva, di profilassi con i vaccini suggeriti normalmente ed il vaccino antiinfluenzale; la fisioterapia respiratoria viene spiegata ai genitori e vengono date le giuste indicazioni su quando eseguirla.

Se il bambino ha sintomi (es. tosse, aumento della frequenza respiratoria, diminuzione dell'appetito) occorre avviare la fisioterapia respiratoria con tecniche di disostruzione bronchiale (pep-mask, drenaggio posturale, espirazione forzata), associate ad aerosol terapia con steroidi e/o broncodilatatori con l'obiettivo di evitare l'ostruzione bronchiale e l'air trapping.

Per quanto riguarda la terapia antibiotica si utilizzano macrolidi o amoxicillina + acido clavulanico nel caso di infezione delle alte vie aeree, senza isolamento di *Pseudomonas aeruginosa*. Nel caso di infezione delle basse vie aeree occorre valutare indici di flogosi e la radiografia del torace; la terapia antibiotica include macrolidi, amoxicillina + acido clavulanico o anche cefalosporine di seconda generazione, anche per via intramuscolare.

Nel caso di primo isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* si ripete la coltura e nel caso si confermasse positiva si avvia una terapia eradicante: si usano antibiotici per via inalatoria (tobramicina, colistina o aztreonam), da soli o, nel caso di bambini di età superiore ai 3 anni, associati a 3 settimane di ciprofloxacina per os. Mensilmente l'aspirato ipofaringeo viene ripetuto (nel 90% dei casi le prime colonizzazioni sono controllate da 3 cicli di 28 giorni con tobramicina, con rari casi di selezione di altri batteri, come *Stenotrophomonas maltophilia*). Tutti i soggetti con infezione da *Pseudomonas aeruginosa* avviano il programma di fisioterapia con disostruzione bronchiale.

Farmaci come Dornase alfa (Pulmozyme) e/o soluzione ipertonica non sono inseriti nella terapia routinaria prima dei sei anni, con l'eccezione di complicanze radiologiche come addensamenti o atelettasie.

Riferimenti bibliografici:

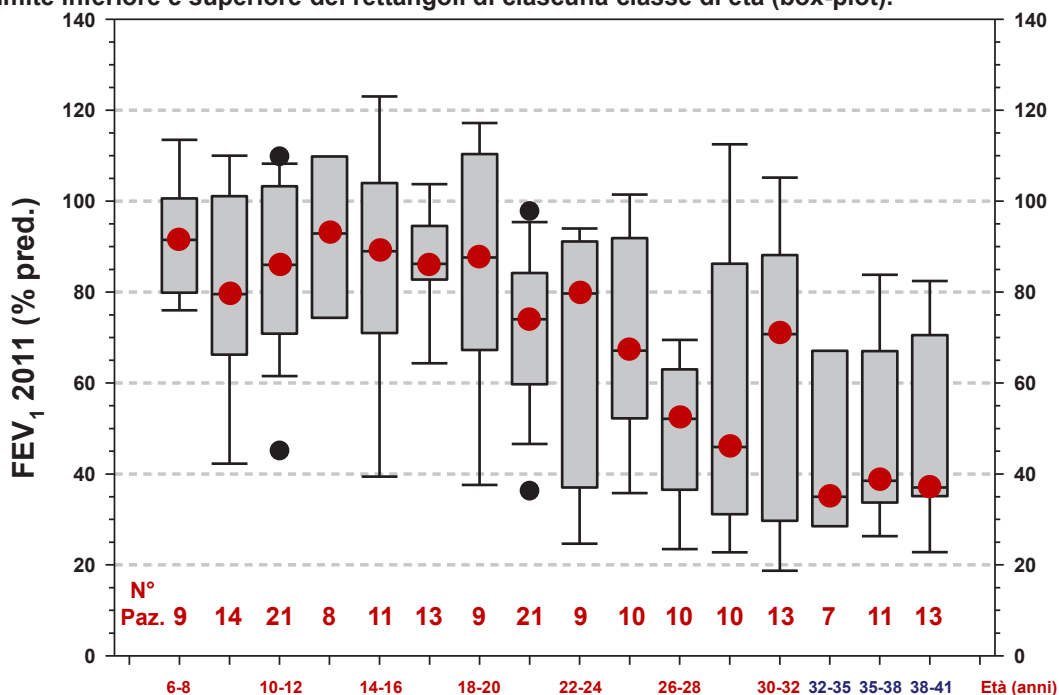
1. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54:522-37
2. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Third Edition, May 2009
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2011 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. Ó 2011 Cystic Fibrosis Foundation

G. Cimino, V. Massaro, C. Masellis, P. Troiani, S. Bertasi.
CRR Fibrosi Cistica della Regione Lazio, Policlinico Umberto I, Roma
 (cimino@tiscali.it)

Abbiamo preso in considerazione la casistica dei pazienti afferenti al Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica, che ha sede presso la AOU Meyer di Firenze, per analizzare l'andamento del FEV₁ nelle diverse età, riferendosi all'anno 2011. Sono stati valutati i dati spirometrici dei pazienti di età ≥6 anni, calcolando il valore medio di FEV₁ (percentuale del valore teorico predetto) nell'anno 2011 di ciascun paziente, escludendo i valori ottenuti dopo il trapianto polmonare, nel caso di pazienti sottoposti a trapianto polmonare. In totale sono stati considerati 189 pazienti, suddivisi in 16 classi di età.

La figura riporta la mediana (circolo rosso) ed il 25° e 75° percentile (limite inferiore e superiore del rettangolo di ciascuna classe di età – box plot). Considerando il valore mediano del FEV₁, si nota come i valori si mantengano superiori all'80% predetto e perciò nell'ambito di una funzionalità polmonare normale o lievemente ridotta fino ai 20 anni (mediana dell'88% predetto); dopo i 20 anni la mediana del FEV₁ tende a diminuire fino al 46% predetto ad una età di 30 anni e si assesta intorno a valori del 35-40% predetto tra i 30 e 40 anni, configurando così il quadro di una malattia polmonare severa. Alcuni valori di mediana non sono in linea con questo trend e ciò riflette la numerosità dei pazienti in alcune fasce di età. Questo trend del FEV₁ mette in evidenza una età "critica", quella tra i 20 ed i 30 anni, dove si registra un declino di quasi -4% predetto/anno: su una casistica ben più consistente occorrerebbe analizzare quali sono i fattori associati al declino, e soprattutto precedenti ad esso. La posizione asimmetrica della mediana rispetto al 25° e 75° percentile dopo i 30 anni, lascia intendere che vi è una quota di soggetti che mantengono una funzione polmonare discreta o buona. Una ulteriore analisi dovrebbe verificare i criteri

Andamento del FEV₁ (% predetto) in 189 pazienti in cura presso il CRR di Firenze, AOU A. Meyer. Per ciascun paziente è stato considerato il valore medio del FEV₁ nel 2011 (in media 5 spirometrie/anno); i pazienti sono stati raggruppati in 16 classi di età. E' riportato l'andamento della mediana (●), del 25° e 75° percentile del FEV₁, che corrispondono, rispettivamente, al limite inferiore e superiore dei rettangoli di ciascuna classe di età (box-plot).



di diagnosi ed includere solo i soggetti con malattia “classica”.

In altra parte è riportato l'analogo grafico, che si riferisce ai dati del Report della CF Foundation del 2011. Non conosciamo la numerosità del campione nelle diverse fasce di età, né se include o esclude i valori ottenuti dopo il trapianto polmonare o i valori dei soggetti con patologia CFTR-correlata, né se per ogni paziente è stato considerato il valore “best” o medio nel 2011. Con questi limiti interpretativi l'andamento è abbastanza simile all'andamento della nostra casistica, con la differenza di un valore mediano del FEVI di circa il 60% predetto all'età di 30 anni, mentre nel nostro caso il FEVI è intorno al 50% predetto tra i 26 ed i 30 anni.

La nostra modalità di trattamento della malattia polmonare è più adattata al singolo caso, rispetto a quanto riportato nello stesso Report della CF Foundation. Da quest'ultima si ricava infatti che, in accordo alle linee guida proposte da Flume et al., circa il 70% dei pazienti assume antibiotici per via inalatoria ed azitromicina. Nel nostro caso il 30% ed il 40% dei pazienti hanno assunto nel 2011, rispettivamente, antibiotici per via inalatoria ed azitromicina. C'è peraltro da osservare che mentre negli USA quasi il 70-80% dei pazienti di età superiore ai 20 anni ha infezione (cronica? intermittente?) da *Pseudomonas aeruginosa*, nella nostra casistica circa il 50% dei pazienti ha una infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (vedi Report Annuali – www.fibrosicisticatoscana.org). È noto che nei Centri USA vi sia una maggiore attenzione allo stato nutrizionale (circa l'11% dei pazienti fa una supplementazione calorica attraverso gastrostomia): nel nostro caso meno della metà ha in corso una supplementazione nutrizionale “invasiva”. Il confronto della nostra casistica con quella nordamericana ci ha stimolato diverse riflessioni ma, come rilevato, ci sono diversi limiti nell'interpretazione, poiché non conosciamo diversi dettagli dei dati presentati. Le terapie consigliate dalla CFF si attengono alle linee guida elaborate da Flume et al., con le quali anche il nostro Centro è sostanzialmente in linea.

Presso il Centro FC di Firenze i pazienti, che abitualmente vengono identificati dallo screening neonatale, dopo i primi accertamenti iniziano il programma di fisioterapia respiratoria: vengono curati gli aspetti educazionali e fornite via via indicazioni su tecniche di disostruzione bronchiale, lavaggi nasali quotidiani con modalità adatte all'età, attività e/o esercizio fisico. Non è previsto uno schema di trattamento unico per quanto riguarda l'uso di broncodilatatori e mucolitici per via inalatoria, antibiotici per via generale o inalatoria.

In condizioni di stabilità i pazienti eseguono periodici controlli clinici e microbiologici (ogni 3 mesi o più frequentemente nei pazienti nel primo anno di vita), esami ematochimici e strumentali (Rx torace in due proiezioni, ecografia addominale) una volta all'anno. Al momento non è stato definito un timing per l'esecuzione di TC polmonare, che viene richiesta in base alle condizioni cliniche. Il programma di sorveglianza microbiologica permette di intervenire prontamente in caso di identificazione di *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti non cronicamente infettati, con un trattamento eradicante basato sull'uso di ciprofloxacina per os e tobramicina o colistina per aerosol per 28 giorni. Non è ancora standardizzato un protocollo di trattamento eradicante per MRSA.

Oltre alla terapia antibiotica per os o per via parenterale prescritta al bisogno, l'uso di terapie di mantenimento con antibiotici per via inalatoria o azitromicina per os si basa su

criteri microbiologici e clinici. L'utilizzo di farmaci broncodilatatori (β_2 agonisti) per via inalatoria non viene iniziato di routine in tutti i pazienti, ma prescritto sulla base della sintomatologia clinica o prima dell'utilizzo di farmaci per aerosol. Analogamente la terapia mucolitica con Dornase alfa o l'utilizzo di soluzione salina ipertonica per aerosol sono stabiliti in base all'andamento clinico e delle prove di funzionalità respiratoria e ai risultati degli esami strumentali. Queste categorie di farmaci (broncodilatatori β_2 agonisti, Dornase alfa; in paz. con infezione da *P. aeruginosa*: tobramicina per via inalatoria, azitromicina per os) sono raccomandate nelle linee guida di Flume come terapie di mantenimento della funzione polmonare in particolare nelle forme di malattia moderata-grave, riferendosi sempre ad una popolazione di età ≥ 6 anni.

Riferimenti bibliografici:

1. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10):957-69
2. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54(4):522-37

A. Neri, C. Braggion

CRR Fibrosi Cistica della Regione Toscana, AOU A. Meyer, Firenze
(a.neri@meyer.it)



SHUTTLE WALKING TEST MODIFICATO

Definizione

Lo Shuttle Walking Test Modificato (MSWT) è un test da campo incrementale per la valutazione della capacità di esercizio nei pazienti con fibrosi cistica (FC) che nasce da una modificazione dello Shuttle Walking Test (SWT) utilizzato per i pazienti con bronco-pneumopatia dell'anziano (BPCO).

È un test semplice, economico e rapido composto da 15 livelli di attività (cammino o corsa) eseguita con velocità incrementale ogni minuto; ciascun livello è formato da un certo numero di percorsi di 10 m delimitato da 2 coni posti a terra. Il test richiede ai pazienti di camminare/correre aumentando la velocità lungo il percorso delineato seguendo un apposito segnale audio (Tabella 1).

LIVELLI	Durata di un per-corso di 10 metri (secondi)	Velocità del passo durante il cammino o corsa (km/h)
1	20	0.5
2	15	2.4
3	12	3
4	10	3.6
5	8.6	4.2
6	7.5	4.8
7	6.7	5.4
8	6	6
9	5.4	6.7
10	5	7.2
11	4.6	7.8
12	4.3	8.4
13	4	9
14	3.7	9.7
15	3.5	10.3

Tabella 1: velocità dei livello di attività del MSWT

Il test consente di misurare la prestazione fisica sia con il numero di livelli percorsi (MSWT) che con la distanza percorsa in metri (mMSWT). Recentemente è stata elaborata un'equazione di riferimento per predire la performance al MSWT nella popolazione sana sopra ai 18 anni:

$$\text{MSWT}_{\text{pred}} = 1449.701 - (11.735 \times \text{età}) + (241.897 \times \text{sezzo}) - (5.686 \times \text{BMI})$$

dove maschio = 1 e femmina = 0

Basi e finalizzazione della procedura

Esistono molti studi che validano il MSWT in FC dimostrando la riproducibilità e la validità di questo test da campo per la valutazione della capacità di esercizio in adulti e bambini. Questa procedura ha l'obiettivo di definire la corretta modalità di esecuzione del MSWT.

Indicazioni

- Valutazione della capacità di esercizio nei pazienti FC adulti e pediatrici;
- Impostazione di programmi di allenamento allo sforzo;
- Verifica dell'efficacia di un programma di allenamento allo sforzo.

ControindicazioniAssolute:

- angina instabile;
- infarto acuto nell'ultimo mese, comprese le aritmie ventricolari gravi o complicanze dell'infarto stesso.

Relative:

- frequenza cardiaca a riposo > di 120 battiti/min;
- pressione sistolica a riposo > di 180 mmHg;
- pressione diastolica a riposo > 100 mmHg.

Materiali e strumenti

- superficie piana non sdruciolevole di almeno 10 metri di lunghezza;
- 2 coni;
- CD con traccia audio;
- lettore CD;
- sedia o appoggio per far permettere al paziente di sedersi prima e dopo il test;
- pulsossimetro per il monitoraggio della saturazione in ossigeno dell'emoglobina (SpO₂) e della frequenza

- cardiaca dei parametri del paziente (SpO₂ e (FC);
- sfigmomanometro per il monitoraggio della pressione arteriosa (PA) prima e dopo il test;
- scala di Borg o scala VAS per misurazione della sensazione di dispnea e di fatica muscolare;
- scheda di raccolta dati;
- supporto di ossigeno, telefono, defibrillatore portatile e carrello delle urgenze.
- Il test deve essere eseguito in uno spazio tranquillo, luminoso e libero da ostacoli e/o dal passaggio di persone. Il percorso consiste in una superficie di marcia piana rettilinea di 10 metri, delimitato da 2 coni posti a 50 cm da entrambe le estremità. Le due estremità devono essere segnalate con una traccia a terra visibile (Figura 1).

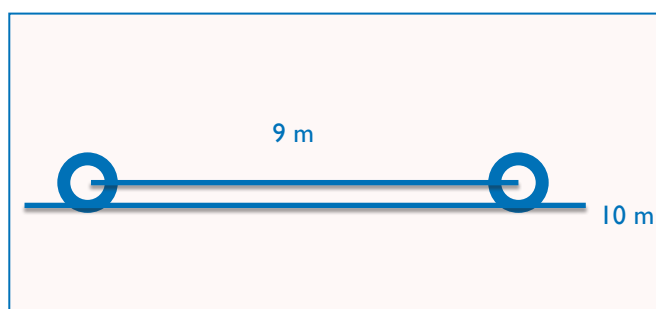


Figura 1: percorso a terra del MSWT

Costi dei materiali per la procedura

Il test è semplice ed economico in quanto non richiede strumentazione sofisticata e costosa. È però necessario individuare un ambiente tranquillo, luminoso e libero da ostacoli e/o dal passaggio di persone dove eseguire il test con le specifiche condizioni di sicurezza.

Abilità del personale dedicato

Il fisioterapista che esegue il test deve aver appreso correttamente il protocollo di esecuzione. Per eseguire il test devono essere rispettate le seguenti norme di sicurezza:

- il test deve essere eseguito in un luogo dove sia prontamente possibile intervenire in caso di emergenza e dove sia presente nelle vicinanze il carrello delle urgenze (con defibrillatore portatile, farmaci d'urgenza), ossigeno, telefono;
- il fisioterapista che supervisiona l'esecuzione del test dovrebbe essere certificato per l'esecuzione di manovre rianimatorie di base (BLS);
- la presenza del medico non è strettamente necessaria, il medico pone l'indicazione all'esecuzione del test, supervisiona e conferma l'esecuzione del test e si rende reperibile per eventuali interventi di urgenza;
- la terapia medica in atto al momento del test non va sospesa (anche l'eventuale supporto di O₂ va mantenuto durante il test).

Il fisioterapista deve essere in grado di riconoscere le condizioni di interruzione del test e di prendere le necessarie misure di sicurezza (stendere il paziente supino e sollevargli le gambe, monitorare i parametri vitali, compresi polso, pressione arteriosa e frequenza respiratoria e avvisare prontamente il personale medico).

Durata complessiva della procedura

La procedura, dalla preparazione al termine del test, dura indicativamente 30 minuti.

Modalità

Preparazione del paziente

Una volta individuato il luogo adatto in cui eseguire il test, il fisioterapista deve munirsi del materiale necessario, preparare il percorso e istruire la persona alla corretta esecuzione del test, alle precauzioni, alle possibili sensazioni soggettive durante il test in modo che possa sentirsi sicuro nell'affrontarlo. Il test può essere eseguito durante tutto l'arco della giornata; è necessario attendere almeno un'ora dopo i pasti principali. È consigliabile che il test non venga eseguito a digiuno (particolare attenzione ai pazienti diabetici). In caso di ripetizioni, il test deve essere eseguito sempre alla stessa ora e nelle medesime condizioni.

Il paziente deve indossare calzature e abbigliamento comodo; deve eseguire l'igiene delle mani (possibilmente prive di smalto per unghie) e deve essere fornito di tutti i presidi per la deambulazione che utilizza abitualmente anche a domicilio. Il paziente deve assumere la terapia medica abituale prima di eseguire il test (a meno di particolari protocolli sperimentali).

Esecuzione del test

1. Dopo aver controllato l'indicazione ed aver escluso eventuali controindicazioni all'esecuzione del test, preparare il percorso e il materiale necessario;
2. Far sedere il paziente su una sedia nelle vicinanze del percorso del test 10 minuti prima dell'inizio; in questo periodo applicare il pulsossimetro e procedere alla spiegazione delle scale di valutazione della dispnea/fatica muscolare e alla lettura della spiegazione standardizzata del test (Allegato 1);
3. Trascorsi i 10 minuti, registrare nella scheda raccolta dati (Scheda 1) i parametri vitali (FR, FC, SpO₂) e il valore di PA misurata con lo sfigmomanometro;
4. Far preparare il paziente accanto ad un cono di un'estremità del percorso e dare inizio al test;
5. Accompagnare il paziente solo durante il primo minuto del test per aiutarlo a prendere confidenza con la velocità di deambulazione e il segnale audio;
6. Non incitare il paziente; alla fine di ogni livello indicare al paziente di aumentare leggermente la velocità e ricordare che è permesso correre quando vuole in qualsiasi momento del test;
7. Durante il test segnalare nell'apposita scheda il numero di percorsi che il paziente riesce a terminare e verificare periodicamente lo stato del paziente senza interrompere il test;
8. Quando il test è finito, registrare i parametri vitali (FR, FC, SpO₂, PA) e la sensazione di dispnea/fatica muscolare con le apposite scale;
9. Attendere almeno 3 minuti dopo il termine del test continuando a monitorare i parametri vitali fino al raggiungimento dei valori basali;
10. Segnalare il numero di livelli completati e la distanza percorsa espressa in metri.

Criteria di fine test

Il test termina quando il paziente arriva alla sua massima capacità di sforzo e non è più in grado di mantenere la velocità richiesta.

Il test viene interrotto dall'operatore quando il paziente si trova a più di 50 cm dal cono al momento del segnale audio oppure se per 2 volte consecutive si trova a meno di 50 cm dal cono al segnale audio.

Il fisioterapista deve essere in grado di riconoscere le condizioni d'interruzione del test e di prendere le necessarie misure di sicurezza:

- SpO₂ < 80%;
- dolore toracico improvviso;
- dispnea intollerabile;
- crampi agli arti inferiori;
- mancanza di forza improvvisa;
- barcollamenti, vertigini, pallore e diaforesi.

Monitoraggio durante la procedura

Durante l'esecuzione del test, è importante eseguire il monitoraggio continuo dei parametri vitali con pulsossimetro (SpO₂ e FC).

Aspetti interpretativi

- numero di livelli completati (IMSWT) e la distanza percorsa espressa in metri (mMSWT);
- % della performance predetta al MSWT (con l'apposita equazione per i pazienti > 18 anni);

È interessante osservare i parametri vitali all'inizio al termine del test, osservando l'andamento della FC e della SpO₂ durante il test.

Consenso informato

Non è stato formulato un consenso informato da sottoporre al paziente. È buona norma indagare se il paziente ha avuto episodi che possano essere ricondotti a problemi cardiaci; in caso di necessità è indicato eseguire un elettrocardiogramma a riposo prima di eseguire il test.

Materiale informativo

Non è stato elaborato del materiale informativo da dare al paziente.

Giulia Mamprin, Treviso

(gmamprin@ulss.tv.it)

Riferimenti bibliografici

1. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S; "Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis"; Thorax 1999; 54:437-439;
2. Leger A, Lambert J. "A Maximal Multistage 20-m Shuttle Run Test to Predict VO₂max"; Eur J Appl Physiol 1982; 49: 1-12;
3. Singh S J, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. "Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction"; Thorax 1992; 47: 1019-1024;
4. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. "Reliability, Repeatability and Sensitivity of the Modified Shuttle Test in Adult Cystic Fibrosis"; Chest 2000; 117: 1666-1671;

5. Rogers D, Smith P, John N, Oliver W, Doull IJM. "Validity of a modified shuttle walk test as a measure of exercise tolerance in paediatric CF patients"; J Cyst Fibros 2002; 1(1): 22;
6. Cox NS, Follett J, McKay KO. "Modified shuttle test performance in hospitalized children and adolescents with cystic fibrosis"; J Cyst Fibros 2006; 5: 165-170;
7. McKeough ZJ, Leung RWM, Alison JA. "Shuttle Walk Tests as Outcome Measures"; Am J Phys Med Rehabil 2011; 90: 35-39;
8. Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC, Felcar JM et al; "Reference values for incremental shuttle walking test"; Respiratory Medicine 2012; 106: 243-248.

Allegato I - ISTRUZIONI PER IL MSWT

"Il test che ora faremo consiste nel camminare avanti e indietro lungo questo circuito di 10 metri delimitato dai 2 coni che sono a terra. La velocità a cui dovrai camminare sarà indicata da questo registratore. Il test inizia con un triplice BEEP del registratore; camminerai quindi verso il cono opposto del circuito e dovrai cercare di raggiungerlo in corrispondenza del BEEP che il registratore emetterà.

Dopo il BEEP, girerai e tornerai indietro per raggiungere il cono posto al punto di partenza entro il BEEP successivo.

Per il primo minuto il fisioterapista camminerà al tuo fianco per aiutarti a mantenere la corretta velocità. Al termine di ogni minuto dovrai aumentare leggermente la velocità per raggiungere il cono successivo; il cambiamento della velocità è segnalato da un triplice BEEP.

Se raggiungerai il cono prima del segnale acustico dovrai aspettare di sentire il BEEP prima di ripartire. Continuerai a camminare o a correre quando necessario seguendo il segnale acustico del registratore finché riuscirai a mantenere la velocità richiesta oppure quando deciderai di fermarti perché sei arrivato alla tua massima capacità di tollerare lo sforzo e non riesci più a proseguire.

Verrai altrimenti fermato dal fisioterapista quando, al momento del segnale acustico, ti troverai a più di 50 cm dal cono oppure se per due volte consecutive arriverai a meno di 50 cm dal cono al momento del BEEP.

Ora cominciamo il test; quando sentirai il triplice BEEP comincerai a camminare".



Caso 12

Paziente femmina di 18 anni, insufficienza pancreatica; diabete da circa un anno con buon controllo delle glicemie in terapia insulinica (emoglobina glicata 6,3%); discreto stato nutrizionale. L'andamento della spirometria mostra un'ostruzione lieve, che si è accentuata negli ultimi 2 anni (FEV1 da 105 a 95% predetto), mentre il quadro anatomico polmonare è caratterizzato da bronchiectasie tubulari di grado lieve ai lobi superiori e bronchiectasie varicose nel LID. Le vie aeree sono colonizzate da *Stafilococco aureo* e occasionalmente da *Pseudomonas aeruginosa* non mucoide.

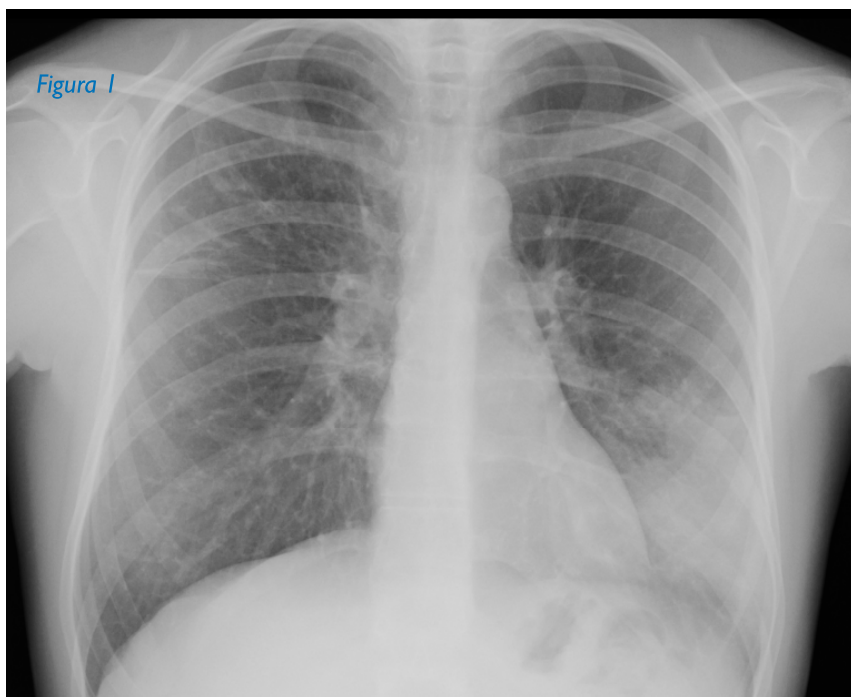


Figura 1

Negli ultimi 6 mesi comparsa di elevazione delle IgE totali stabilmente sopra i 2000 kU/L; riduzione solo parziale delle IgE in terapia steroidea, che è stata ridotta per la presenza di diabete ed associata a itraconazolo per os. Sei mesi fa esacerbazione respiratoria con importante calo funzionale e peggioramento radiologico per cui è stata ricoverata per trattamento antibiotico endovenoso con parziale risposta funzionale ma buona risposta clinica e radiologica. Dimessa con trattamento aerosolico cronico con soluzione ipertonica, Pulmozyme e colimicina e tobramicina a mesi alterni; prescritta inoltre continuazione della terapia cortisonica ed antifungina orale ed azitromicina. Un mese fa nuovo peggioramento clinico respiratorio con dolore toracico sinistro e febbricola. Alla radiografia del torace (Figura 1) si evidenzia addensamento omogeneo a livello della zona medio-basale sx. Per tale motivo è

stata ricoverata per trattamento antibiotico ev. e potenziamento della fisioterapia respiratoria. Al controllo radiologico dopo una settimana (Figura 2) si osserva una parziale detersione del quadro, associato a netto miglioramento clinico e buon recupero funzionale. Al termine delle 2 settimane di trattamento è stata eseguita RMN toracica senza mdc (Figura 3), che evidenzia persistenza di addensamento al lobo inferiore sinistro e per tale motivo è stato proseguito il trattamento antibiotico per altre 2 settimane. La RMN di controllo al termine del trattamento (Figura 4) ha evidenziato riduzione delle dimensioni dell'area di consolidazione parenchimale con broncogramma aereo nel segmento antero-basale e apicale del LIS. Sulla base di questo riscontro è stato deciso di non eseguire broncoscopia, è stato mantenuto un programma di fisioterapia respiratoria potenziato ed ha proseguito il trattamento con cortisone e itraconazolo a domicilio.

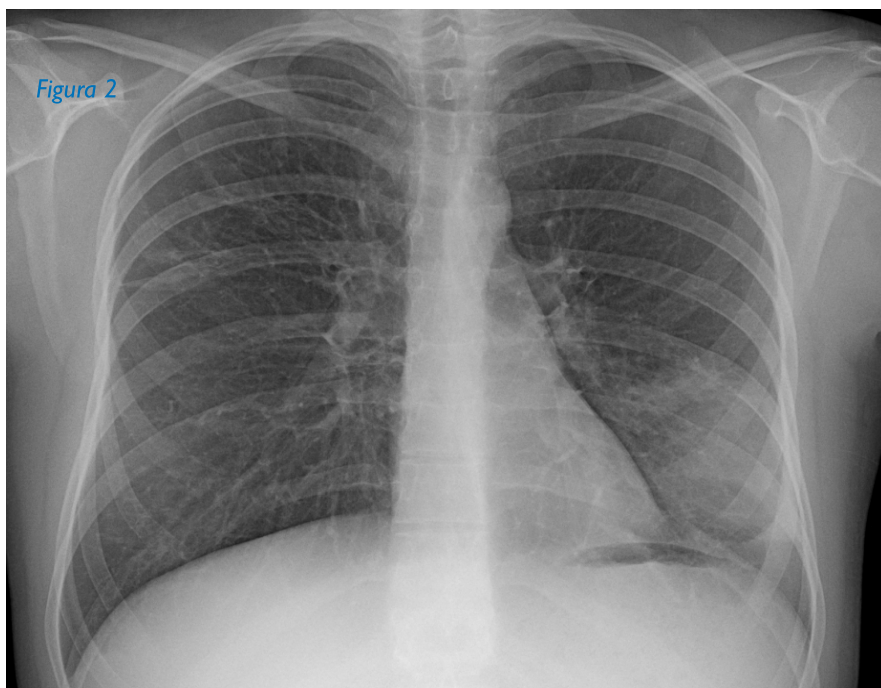


Figura 2

Quesito clinico: Quale inquadramento si può fare dell'ultimo evento acuto e quali provvedimenti terapeutici è prioritario prendere?

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. Condivido l'iter diagnostico e quello terapeutico.
2. Trattandosi di una recidiva di ABPA, evidenziata dalla non risposta radiologica dopo una settimana di terapia, è prioritario intensificare la terapia steroidea, ad esempio con 2-3 boli di steroide, monitorando il compenso del diabete.
3. In assenza di verifica dei livelli ematici di itraconazolo vi è rischio di un dosaggio non adeguato dell'antifungino (lo stesso vale per il voriconazolo): dopo il primo radiogramma del torace occorre aumentare la dose dello steroide ed aumentare la dose dell'antifungino, controllando il compenso glicemico e le transaminasi.
4. Per le scelte terapeutiche la RM non ha aggiunto informazioni utili; l'evoluzione del quadro anatomico avrebbe potuto essere monitorato anche con la radiografia del torace, con costi nettamente inferiori. La RM potrebbe avere uno spazio nel monitoraggio del danno anatomico in condizioni di stabilità.
5. Dopo il secondo radiogramma del torace era utile una broncoscopia, per evidenziare patogeni polmonari, contro i quali mirare la terapia antibiotica (perché 4 settimane di terapia antibiotica ev.? con quali farmaci?) e fare un "lavaggio" alla base sx, nell'ipotesi di una occlusione bronchiale, alla quale hanno probabilmente contribuito ife fungine.
6. Il diabete non rappresenta una controindicazione alla terapia steroidea; il suo dosaggio poteva essere aumentato dopo il secondo radiogramma del torace, monitorando adeguatamente il diabete. Con l'evidenza in un semestre di poco effetto della combinazione steroide a dose ridotta ed itraconazolo, ed in presenza di un episodio evidente di ABPA, si può considerare la terapia con omalizumab.
7. La RM ha dato un contributo determinante alla risoluzione del caso ed ha risparmiato l'esecuzione di una TC polmonare, che andava eseguita dopo le prime due settimane di terapia.

Figura 3

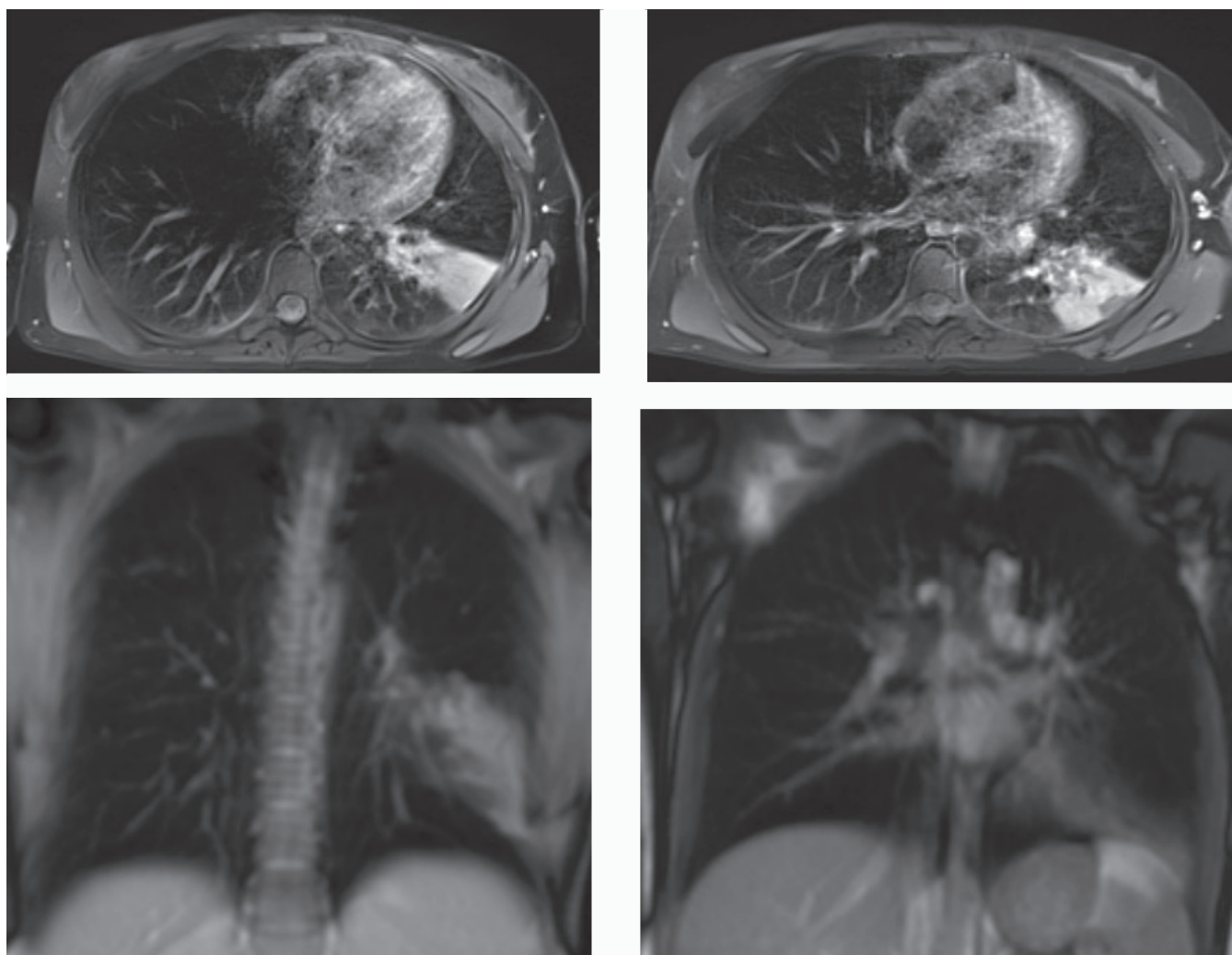
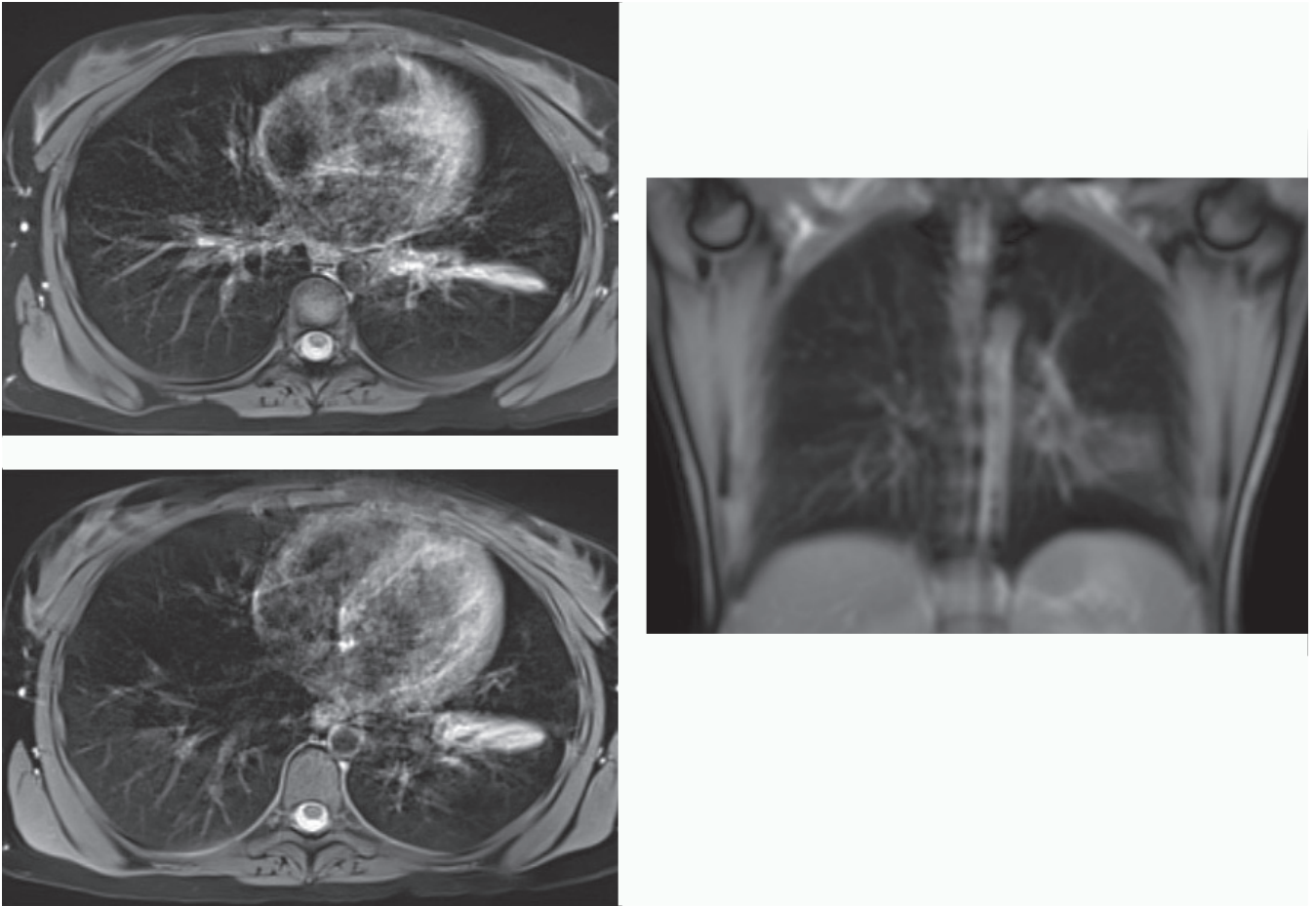


Figura 4



Approfondimenti

- Biederer J et al. MRI of the lung (3/3)- current applications and future perspectives. *Insights Imaging* 2012; 3(4):373-86
- Eichinger M et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32(6):1370-8
- Amin R, Ratjen F. MRI: the next frontier for cystic fibrosis clinicians? *Expert Rev Med Respir* 2008; 2(2):179-82
- Ciet P, Serra G, Bertolo S, Ros M, Assael B, Morana G, Tiddens H. Comparison of chest-MRI to chest-CT to monitor cystic fibrosis lung disease. *Pediatric Pulmonology* 2010; Suppl 33:Abs 398



a cura di: P. Funghi

La storia di M.: "bridge" al trapianto a tutti i costi?

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il problema e le sue riflessioni (Dr. R. R.), tre medici specialisti di fibrosi cistica (L. Minicucci, Genova – S. Bertasi et al., Roma – E. Baldo, Rovereto), un chirurgo del Centro Trapianti (A. Bertani, Palermo), uno psicologo (P. Catastini, Firenze), un coordinatore infermieristico (A. M. Oneta, Milano), due fisioterapisti (F. Alatri, Roma – A. Brivio, Milano) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

Per cercare di rendere più attivo M. nelle cure e nell'autocontrollo, per conoscerlo meglio, gli ho chiesto di essere da solo in visita. La mia proposta non è stata efficace: i genitori erano presenti nella stanza di visita, uscivano non appena arrivavo e rientravano al termine per sentire le conclusioni; M. rispondeva alle mie domande, utilizzando i fogli sull'andamento della temperatura corporea, peso, spirometria e farmaci utilizzati, che da anni il padre compilava quotidianamente. Entrambi i genitori erano infermieri. Quel giorno chiesi loro di entrare alla fine della visita: "Sono preoccupato dell'andamento della malattia di M.; l'effetto degli antibiotici è discreto per non più di una settimana, poi bisogna sostituirli e comunque la febbre è quasi costante. Il calo ponderale degli ultimi 6 mesi è stato progressivo e conferma che l'infezione non è ben controllata. La spirometria è stabile negli ultimi mesi, ma sapete che vi è stato un recente, importante e rapido declino. Nonostante il polmone mantenga una sua modesta "riserva" di funzione e gli scambi gassosi siano sufficienti, penso sia arrivato il momento di pensare al trapianto.....". In questo caso avevo netta la percezione di una malattia impegnativa, che poteva sfuggire di controllo; infatti, nei mesi precedenti la terapia antibiotica era stata costante per os o ev., l'aderenza alla terapia era buona e ciò nonostante registravo un peggioramento. Credo di non aver mai mostrato insofferenza verso i genitori, quando mi raccontavano di aver consultato anche gli specialisti del loro ospedale; mi ero convinto di avere la fiducia loro e di M.

Dopo poche settimane vi è stato un ricovero urgente nelle cure intensive della loro città per un'esacerbazione polmonare febbrile e insufficienza respiratoria. M. è stato intubato e ventilato per 4 giorni, poi estubato e trasferito da noi. Abbiamo discusso ed accelerato l'inserimento in lista d'attesa per trapianto polmonare con la mia consapevolezza di un percorso molto difficile, che non ho nascosto ai genitori. Con il chirurgo, i genitori e M. abbiamo condiviso le criticità ed i rischi della situazione. Durante la stessa lunga ospedalizzazione sono stati inseriti una gastrostomia ed un catetere venoso centrale per poter ottenere un aumento e poi una stabilizzazione del peso corporeo. Dopo 4-6 settimane l'insufficienza respiratoria si era stabilizzata, richiedendo ossigeno-terapia (FiO2 0.28) e ventilazione non invasiva; la terapia antibiotica, mai sospesa, richiedeva di essere modificata ogni 7-10 giorni e di utilizzare almeno 3 antibiotici.

M. è stato dimesso ma è stato ricoverato solo dopo 4 settimane con un quadro infettivo in scarso compenso, febbre e soprattutto un peggioramento del grado di insufficienza respiratoria. Questa situazione non ha mostrato reversibilità, anzi c'era bisogno di una ventilazione non invasiva pressoché continuativa con alte concentrazioni di ossigeno (FiO2 0.50-0.60), la ritenzione di anidride carbonica era aumentata (PaCO2 75 mmHg, pH 7.32), la radiografia del torace era peggiorata e gli indici di flogosi erano elevati, la febbre (37.3-37.8° C) era incostante. In un incontro con i genitori ho prospettato la possibilità di un evento terminale a breve e perciò di intraprendere due possibili "strade": quella di potenziare le cure palliative o quella dell'ECMO come "bridge" per il trapianto, con la consapevolezza della sua invasività, dell'alto rischio operatorio e post-operatorio in una situazione infettiva non controllata e perciò solo se il Centro Trapianti era d'accordo. Abbiamo fatto conoscere ai genitori che la scelta più ragionevole per noi era la prima. Seguirono concitate discussioni telefoniche, in cui il chirurgo fece sapere ai genitori che non riteneva percorribile la strada dell'ECMO in quel momento ma che era disposto a riconsiderare il trapianto nel caso la situazione fosse ritornata sotto controllo. Il padre di M. non ci pensò molto ed organizzò nella stessa giornata il trasferimento di M. al suo ospedale. Pensava si dovesse fare tutto il possibile per il trapianto. Salutai M.: oltre la sua sofferenza non riuscii a comprendere quale era il suo stato d'animo in quel momento e mi resi conto di quanto poca attenzione avevamo rivolto a lui in quelle ore critiche. Il giorno successivo M. fu intubato; la consultazione dei chirurghi locali non portò ad ulteriori decisioni. Poche ore dopo seguì il decesso.

Dr. R. R.

L. Minicucci, Medico, Genova
(lauraminicucci@ospedale-gaslini.ge.it)

La sopravvivenza dei pazienti con Fibrosi Cistica e broncopneumopatia terminale è, allo stato attuale delle conoscenze e delle possibilità terapeutiche, assolutamente dipendente dalla possibilità di effettuare il trapianto polmonare, che, d'altra parte, ha dimostrato buoni risultati di efficacia. Tutti i pazienti, quindi, hanno diritto ad accedervi e, salvo rarissime eccezioni, tutti i pazienti vogliono accedervi. L'avvento delle tecniche di NIV, prima, e di ECMO, in seguito, hanno ridotto la mortalità in lista d'attesa, permettendo di prolungare il tempo di attesa stessa e di fatto rendendo il trapianto di polmone una meta raggiungibile per quasi tutti i pazienti.

Il percorso teorico di un paziente in gravi condizioni è, quindi, difficilmente discutibile: quando le condizioni diventano precarie, il paziente viene messo in lista e attende il trapianto supportato, al bisogno, da NIV e ECMO, potendo accedere, se le condizioni precipitano, alla lista d'urgenza. Come tutte le cose in medicina, però, la teoria si scontra con le mille sfaccettature della realtà, che complicano parecchio il percorso.

Il caso di M. mi ha richiamato alla memoria due casi di pazienti seguiti dal nostro Centro e andati male. Gli unici (fortunatamente) andati veramente male, nell'ambito di una realtà che sta cambiando la storia naturale della malattia, anche prima della comparsa delle nuove terapie tanto attese. I pazienti ormai non arrivano più al termine del loro cammino se non dopo essersi giocati la carta "trapianto di polmone" che, se va bene, dà loro la possibilità di una vita "normale" per un congruo, anche se variabile, numero di anni e, se va male, ha comunque dato la possibilità per sperare in un futuro meno tragico.

Questi due pazienti sono andati male e la loro storia richiama quella di M. La prima era una ragazzina di tredici anni: sufficiente funzionalità polmonare, non ossigeno dipendenza, ma riacutizzazioni respiratorie continue. L'ultima è stata fatale e ci ha colto impreparati, quando ancora l'idea del trapianto era "in fieri" per noi e per il gruppo familiare. Avevamo messo in atto solo generici accordi con il Centro Trapianti e non eravamo stati abbastanza solerti nell'organizzare tutto nei rari intervalli di benessere. Allora non esisteva la possibilità di accedere all'ECMO e la ragazzina è deceduta.

La seconda storia riguarda un paziente adulto di circa 40 anni: anche per lui funzionalità respiratoria scadente ma ossigeno dipendenza solo saltuaria e riacutizzazioni respiratorie continue. Questa volta, abbiamo messo in atto il programma trapianti in un momento di tregua dalle riacutizzazioni respiratorie e, quando la riacutizzazione è stata particolarmente aggressiva il paziente è andato in ECMO. In ECMO è riuscito a superare la fase acuta ed è stato trapiantato. Il suo decorso post operatorio non è stato buono fin dall'inizio e dopo circa due mesi il paziente è deceduto.

Molti rimpianti e forse rimorsi per la prima ragazzina, con la relativa giustificazione che in quegli anni ECMO non era ancora disponibile. La consolazione di aver fatto tutto quello che si poteva, per il secondo paziente.

Di fronte, quindi, alla storia di M., non ho molti dubbi nell'affermare che la scelta dei genitori (non credo che M. fosse di parere differente) era a mio giudizio assolutamente condivisibile, perché penso che tutti i pazienti hanno diritto a tentare il trapianto. Credo inoltre che, anche se con il "senno di poi", il programma assistenziale del Centro FC a

cui M. afferiva avrebbe dovuto essere più "aggressivo" già in tempi più precoci, anche se, sicuramente, i pazienti come M. sono i più difficili. Sono pazienti con una condizione di base sufficiente, ma che presentano molteplici riacutizzazioni e che poi, all'improvviso, decadono e, a volte troppo tardi, acquisiscono "finalmente" tutti i criteri giusti per essere trapiantabili. In questi pazienti i preparativi devono essere fatti per tempo, proprio perché, nell'eventuale momento dell'urgenza, la strada per l'uso di ECMO e per la possibile lista d'urgenza del trapianto deve essere già tracciata.

S. Bertasi, G. Cimino, P. Troiani – Medici
M.C. Testa, F. Pugliese, F. Ruberto – Intensivisti
Roma, Policlinico Umberto I
(s.bertasi@policlinicoumberto1.it)

A seguito riporto l'esperienza del Centro Fibrosi Cistica Regione Lazio e del gruppo multidisciplinare per il Trapianto di Polmone operanti all'interno dell'Azienda Policlinico Umberto I di Roma. Esiste una stretta collaborazione tra le varie equipe (esperti in Fibrosi Cistica, Anestesiisti Rianimatori) che si concretizza in almeno 1 meeting settimanale e che comunque nelle necessità assistenziali è in grado di intervenire prontamente sia nella gestione quotidiana per il trattamento medico, chirurgico ed intensivo-terapico dei pazienti da sottoporre a trapianto che nelle urgenze trapiantologiche.

In Italia nel 2011 erano in attesa per trapianto di polmoni 382 malati, con un tempo medio di attesa di 2,16 anni ed una mortalità in lista del 10,2%. Per ridurre il tempo di attesa in lista dei pazienti più critici nell'ottobre 2010 il Centro Nazionale Trapianti ha emanato il protocollo nazionale per le emergenze di polmone, entrato in vigore il 1 novembre 2010 e condiviso dai Centri Trapianto di polmone su tutto il territorio nazionale. In emergenza sono arruolabili i pazienti in assistenza respiratoria invasiva e/o con assistenza respiratoria extracorporea (ECMO) ad esclusione del DECAP (trattamento di rimozione extracorporea di CO₂ a bassi flussi veno-venosa), già inseriti in lista di trapianto di polmone e ricoverati presso la terapia intensiva di un centro trapianti di polmone. Controindicazioni all'arruolamento sono almeno una delle seguenti: sepsi grave o infezione con germi pan-resistenti, insufficienza multiorgano, shock emorragico, danno neurologico evidente.

Negli ultimi anni, grazie alle notevoli innovazioni tecnologiche e dei materiali, l'utilizzo di procedure di supporto respiratorio estremamente invasive quali Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) nei centri dedicati ha portato a migliori risultati clinici e non è stato più considerato un criterio assoluto di esclusione per il trapianto. Alcuni centri lo hanno sempre più utilizzato come bridge al trapianto in quanto permette per alcune settimane di mantenere in vita il malato non più rispondente al trattamento farmacologico e medico convenzionale.

Dal novembre 2010 ad oggi sono giunti nella nostra Terapia Intensiva Trapianti 7 pazienti affetti da fibrosi cistica con insufficienza respiratoria cronica terminale, ipercapnia severa (PaCO₂ > 120 mmHg) resistente alle terapie mediche convenzionali, già in lista trapianto, per cui è stato richiesto un organo in urgenza. Di questi, 6 sono giunti a trapianto, invece per 1 solo paziente non è arrivato un organo compatibile in tempo utile. All'arrivo in Terapia Intensiva Trapianti 2 pazienti erano già intubati e collegati all'ECMO, 2 erano intubati

ma senza ECMO e 3 non erano né intubati né in ECMO.

In 6 pazienti è stato utilizzato l'ECMO veno-venoso come bridge al trapianto per un periodo compreso tra 2 e 23 giorni e sono stati sottoposti a trapianto di polmone doppio sequenziale senza nessuna complicanza intraoperatoria. Nei pazienti già in ECMO il trattamento extracorporeo è continuato anche durante le fasi intraoperatorie passando alla configurazione veno-arteriosa. Anche il paziente non sottoposto a trattamento extracorporeo come bridge al trapianto è stato sottoposto ad ECMO nell'intraoperatorio. Solo in 2 casi, nel postoperatorio si sono verificate complicanze: emotorace in seconda giornata, ed insufficienza renale acuta che ha richiesto terapia dialitica sostitutiva con decesso dopo 14 giorni dal trapianto.

La possibilità di utilizzare l'ECMO come bridge e la sua corretta gestione ha permesso di portare i pazienti a trapianto in 6 casi su 7. Nonostante il numero relativamente limitato di organi disponibili in Italia, con la richiesta in urgenza i nostri pazienti hanno avuto la possibilità di giungere al trapianto di polmone, nonostante le gravissime condizioni cliniche di partenza, con un successo finale del 71%, dato sovrapponibile a quello di pazienti trapiantati in elezione con utilizzo dell'ECMO.

In coincidenza della nuova regolamentazione per il trapianto di polmone in urgenza la mortalità in lista d'attesa si è notevolmente ridotta: nel 2011 tutti i 28 pazienti in lista di attesa di trapianto erano vivi, nel 2012 solo 4 (15%) sono deceduti in lista e uno di questi è deceduto in terapia intensiva in attesa dell'organo.

Nell'anno precedente all'entrata in vigore del protocollo di emergenza la mortalità in lista è stata del 24% e 4 sono stati i malati giunti in terapia intensiva in insufficienza respiratoria terminale, 3 erano in ECMO e uno di essi in DECAP. Solo in un caso è stato possibile reperire un organo ed effettuare il trapianto.

L'ECMO si è dimostrato uno strumento adeguato quale bridge al trapianto di polmone, permettendo nel nostro caso di portare al trapianto l'85% dei pazienti giunti con insufficienza respiratoria irreversibile, che altrimenti sarebbero morti in lista. La riduzione della mortalità in lista, che si è osservata a partire dal Novembre 2010, è sicuramente da attribuire in primo luogo alla possibilità di richiedere in urgenza l'organo ed in secondo luogo alla disponibilità e potenzialità dei nuovi dispositivi di supporto extracorporeo quali ECMO e DECAP.

In conclusione possiamo affermare che la possibilità del trapianto polmonare in urgenza, la presenza dei devices di circolazione extracorporea insieme all'approccio multidisciplinare che prevede la presenza di diverse figure professionali dedicate quali specialisti in fibrosi cistica, anestesisti rianimatori esperti nel campo trapiantologico, chirurghi toracici, perfusionisti ed infermieri, ha consentito di migliorare notevolmente la prognosi dei nostri pazienti. In sintesi le barriere storiche che precludevano la possibilità di trapianto in pazienti critici possono essere abbattute da innovazioni in primis legislative supportate da innovazioni tecnologiche come i nuovi devices e da una ottimale ed efficiente struttura clinica ed organizzativa.

E. Baldo, Medico, Rovereto
(ermanno.baldo@apss.tn.it)

Rileggere alcune volte la storia di M. è stato utile per soppesare meglio gli elementi e gli aspetti che mi pare

possano aiutarci a rispondere alla domanda: "al trapianto a tutti i costi?"

L'interrogativo sottende anche aspetti tecnicamente diversi e rilevanti, come il tempo e le condizioni cliniche che dovrebbero suggerirci di proporre un inserimento in lista trapianto. Questa scelta non può però esaurirsi solo sul piano esclusivamente tecnico, con le valutazioni del Chirurgo, del Rianimatore e la disponibilità di un organo trapiantabile. Vorrei infatti suggerire che tutti questi aspetti possono e devono essere ricondotti alla domanda che ci siamo posti, senza scotomizzare il dato, che l'orientamento al trapianto, poiché largamente accettato nel mondo F.C., è inserito anche nella percezione dei Pazienti e delle loro famiglie nell'orizzonte delle possibilità terapeutiche concretamente disponibili. È questo aspetto che a mio avviso permette di poter comprendere meglio come attorno al Paziente e al suo piano di cura si possano formare attese ed aspettative discordanti, anche per le possibilità concrete di avere accesso ad un trapianto in tempo utile e con una ragionevole possibilità di successo.

Sono quindi le attese, più che gli aspetti tecnici, che possono condizionare la sovrastima delle possibilità terapeutiche ed anche la possibilità di arrivare al trapianto. Questo mi pare rilevante anche nella storia di M. e temo che lo sia anche in quella di altri Pazienti. C'è un diligente rimando ai fogli ed ai diari compilati con dati clinici frutto di molti ed encomiabili sforzi di partecipazione alla gestione delle cure, ma in una ricerca di sicurezza e di controllo che, come nel caso in questione, spesso rendono "trasparente" il Paziente. I Genitori sono diventati custodi di un equilibrio precario in cui il medico è percepito dolorosamente, più come un portatore di cattive notizie, che come l'alleato con cui discutere la realtà delle cose e programmare il possibile anche coinvolgendo il figlio. La volontà e la sofferenza del ragazzo restano inevitabilmente sfuocate e non entrano nella valutazione e nella formulazione delle decisioni. Anche il Medico in questo equilibrio sembra stare un po' in disparte, forse scaricato di una parte del peso di decisioni difficili. Le "telefonate concitate" e la ricerca di soluzioni impossibili lo vedono defilato e alla fine è portato ad annotare che "oltre la sua sofferenza non riuscii a comprendere quale era il suo stato d'animo in quel momento e mi resi conto di quanta poca attenzione avevamo rivolto a lui in quelle ore critiche". Forse anche Lui aveva bisogno di appoggio e io annoto che non si trova mai riferito o citato l'intervento della Psicologa del Centro, che pure quella dinamica si presume conoscesse, anche solo per supportare il Medico nei vari difficili passaggi e nella comunicazione. Ma forse questo è solo sfuggito alla descrizione del caso poiché i ruoli erano così definiti, che hanno scoraggiato ogni tentativo di intervento e di accompagnamento. Qui possiamo solo ricordare che molte cose ci hanno aiutato a migliorare le cure e la vita dei nostri Pazienti compreso il trapianto, ma tutto questo mi pare abbia ancora bisogno del saper accompagnare e del saper assistere, al di là della tecnologia disponibile e dei suoi limiti inevitabili.

A. Bertani, Chirurgo,
Centro Trapianti dell'ISMETT, Palermo
(abertani@ismett.edu)

La prognosi dei pazienti affetti da fibrosi cistica è significativamente migliorata nell'ultimo ventennio grazie



alle terapie mediche e alla gestione clinica del paziente. La fibrosi cistica, tuttavia, rimane una malattia multidistrettuale complessa, conserva una significativa mortalità e uno degli eventi più frequentemente infausti è proprio l'insufficienza respiratoria. Il caso di "M." rappresenta, purtroppo, un epilogo possibile per i pazienti ammalati di fibrosi cistica con insufficienza respiratoria terminale.

L'episodio vuole stimolare una riflessione sulla possibilità e opportunità di un supporto artificiale per i pazienti in lista d'attesa per trapianto polmonare, che vanno incontro a un grave peggioramento funzionale. La tecnologia attuale permette di sostenere, sia pur per un tempo limitato, la funzione respiratoria in modo sempre meno invasivo con dispositivi artificiali come la ventilazione meccanica e i sistemi ECMO. In particolare questi ultimi sono in grado di offrire un supporto artificiale extracorporeo sostituendo completamente la funzione dei polmoni ammalati.

I dettagli clinici relativi a questo genere di terapia di supporto estremo sono ben conosciuti. La funzione respiratoria può essere sostenuta per un periodo di alcune settimane; aumentano però i rischi di infezione ed emorragia; un eventuale trapianto diventa più complesso e con risultati inferiori allo standard.

Nell'ottobre 2012, a seguito di un dibattito di tipo organizzativo-legislativo sulla necessità di regolamentare l'attività di trapianto nei pazienti con supporto respiratorio artificiale, sono state istituite dal Centro Nazionale Trapianti le direttive per il trapianto polmonare in emergenza, offrendo la possibilità di una richiesta di polmoni urgente in ambito nazionale per i pazienti supportati. Particolare attenzione è stata posta ad identificare i candidati idonei per il programma di emergenza, riconoscendo delle controindicazioni assolute (ad esempio: età, BMI, danno neurologico, insufficienza multiorgano).

In sintesi, le possibilità di supportare i pazienti sono aumentate e migliorate, le casistiche di trapianti in emergenza sono in espansione, i pazienti supportati possono ricevere un'opportunità di trapianto più concreta con una richiesta di organi in emergenza, salvo fatto il rispetto di alcune condizioni di sicurezza minime. Il trapianto in emergenza è un'evoluzione del sistema, salvaguarda la salute dei pazienti in imminente pericolo di vita, ma deve garantire un utilizzo corretto di una risorsa così limitata – donatori e organi.

Nella pratica clinica spesso le molte sfumature differenti impongono scelte difficili dove, purtroppo, protocolli e linee guida non offrono sempre l'appiglio di scelta sicura. Come orientarsi, quali consigli e quali commenti fare? A fronte dell'esperienza da chirurgo dei trapianti, mi sento di proporre almeno tre ordini di considerazioni.

1. Il tema del trapianto andrebbe affrontato in modo esaustivo e precoce in tutti i pazienti con malattie che potenzialmente possono portare all'insufficienza respiratoria terminale. Il trapianto non è una procedura semplice, ci sono tanti ostacoli da superare ai fini di un esito favorevole (la selezione, l'intervento, la riabilitazione postoperatoria, i controlli) e i nuovi polmoni sono sempre esposti a rigetto, infezioni, e altre complicanze che ne possono ostacolare il buon funzionamento. È fondamentale a questo scopo l'accesso agli operatori del centro trapianti sin dall'inizio del percorso di malattia, e non come ultima speranza quando ormai ci sono ben poche opportunità di cura.

L'esclusione dal trapianto (e da eventuali supporti extracorporei) per l'eccessivo peggioramento delle condizioni generali è un'evenienza sempre possibile ma molto più frequente laddove il paziente non è stato riferito e seguito dal centro trapianti nelle fasi precoci della malattia. Il ricorso al chirurgo all'ultimo momento è ciò che il paziente e il chirurgo stesso dovrebbero evitare: aumentano i rischi di una scelta affrettata, errori, valutazioni scorrette, e, in ultima analisi, le possibilità di un "outcome" sfavorevole.

2. Il paziente e i suoi familiari devono essere al centro di un percorso di informazione e di sostegno psicologico e sociale dedicato, sin dalle fasi iniziali della malattia. Parlare di trapianto, intubazione, polmone artificiale può diventare molto complesso e difficile di fronte a un paziente in stadio terminale; e, conseguentemente, le scelte che ne possono derivare possono causare malintesi, insoddisfazioni, attriti all'interno del nucleo familiare e con gli operatori sanitari. In molti paesi, si promuove l'espressione di una cosiddetta "Living will": i pazienti, a fronte di una estesa e documentata informazione, anticipano a familiari e a sanitari le loro decisioni su eventuali terapie in caso di deterioramento improvviso.
3. La scarsa disponibilità di donatori per il trapianto polmonare impone la necessità di ottimizzare l'utilizzo di una risorsa preziosa, e rende ancora più complicate le decisioni sulle indicazioni al trapianto, sull'espansione del pool dei riceventi, sull'estensione dei criteri di supporto artificiale. Più donatori permettono più trapianti e più opportunità di cura, in tempi minori, e ridotta necessità di gestione di situazioni in emergenza. Come dimostrato in numerose esperienze di molti paesi, lo sforzo di ottimizzazione della gestione dei donatori d'organo in terapia intensiva è significativamente in grado di aumentare il numero di polmoni utilizzabili per trapianto. A questo possono senz'altro contribuire, inoltre, le nuove applicazioni di ricondizionamento "Ex-vivo" dei polmoni e il trapianto di polmone da donatore vivente.

P. Catastini, Psicologo, Firenze
(catastini@iol.it)

Una prima riflessione su quanto ho letto di questo caso nasce dal titolo, che fa chiaramente intendere come nel trattamento e gestione del paziente in fase terminale o comunque molto critica, si sia creata una linea di confine da prima a dopo l'introduzione del trapianto d'organo. Una differenza che, nella sostanza, sembra aver aumentato i dubbi nel senso che, prima la scelta che veniva percorsa era quella di un accompagnamento senza interventi particolari, se non quelli volti ad alleviare la paura e la fame d'aria. Oggi, invece, sembra essersi inserita una variante in più, e non da poco, la sfida con il progredire della malattia per tenere il paziente in vita, sia nelle migliori condizioni possibili, da cui interventi vari mirati, come gastrostomia (anche nel caso presentato), sia più a lungo possibile nella speranza appunto di un organo disponibile.

Tutto questo, che potrebbe essere comprensibile in un quadro che desse poi sufficienti certezze di percorso, porta invece tutti, i sanitari ma anche il paziente stesso ed i suoi

familiari a camminare un po' "a vista" con l'andamento delle condizioni cliniche che via via si delineano e con la necessità quindi di prendere decisioni a volte scomode ed impegnative al fine di trovare ogni volta armi efficaci a combattere la malattia.

Con chi si prendono tali incerte decisioni? Più semplice il caso del bambino, in cui il genitore è il maggiore interlocutore dei sanitari, nonostante comunque si debba cercare sempre anche con lui una possibile via di comunicazione e confronto sulla sua condizione, meno quello dell'adolescente ma anche del giovane adulto e non infrequentemente dell'adulto che, nella cronicità, sappiamo bene non è sempre un paziente svincolato dai genitori. Forse un aspetto di questo caso è la difficoltà che si intravede nella scelta dell'interlocutore proprio rispetto alle decisioni dei sanitari, con la sensazione che i genitori del paziente siano stati da sempre i veri interlocutori.

Questa mia riflessione, seppur critica, è però fortemente permeata dalla consapevolezza di quanto grande in queste situazioni può essere la difficoltà per i sanitari; nella fase terminale del paziente si apre, infatti, una larghissima area grigia sui ruoli di ognuno, in cui non è così semplice pensare che seguendo dei percorsi e delle scelte si possa raggiungere in modo sufficientemente certo la conoscenza di cosa e quanto del percorribile sia più idoneo e utile ad un paziente. Cercando di dilatare ulteriormente questo concetto, sottolineo come spesso, e inevitabilmente, nelle scelte che si vanno a pensare entrano i sistemi personali, i sistemi di valori, di tutti, anche dei sanitari, a maggior ragione dei familiari e del paziente stesso. Apprendo ciò un ampio panorama di domande possibili. E' meglio tentare fino all'impossibile? E' giusto lasciarli andare senza sofferenze aggiunte? E' giusto dire tutto al paziente? E' giusto dare il massimo della verità ma lasciare sempre una speranza? E' giusto non dire la verità? Sono domande queste che riguardano l'etica, la morale, le emozioni, le nostre singole costruzioni della vita, della morte, della qualità del morire, della qualità della vita e di molti altri costrutti, tutti assolutamente individuali e frutto di cosa ognuno è stato ed è nel proprio essere e rappresentarsi. Sono domande, nonostante il grande dibattito che da sempre hanno avuto, a mio avviso senza risposta, o per meglio dire con mille diverse risposte individuali. Ogni sistema personale, infatti, si fonda su sistemi di valori, su un'etica delle scelte che individualmente, e in modo diverso, prende mosse anche dalla morale, dalla educazione, dalla religione e spesso anche dalla cultura. Appare ovvio, o almeno a me sembra tale, che pensare di poter veramente conoscere e comprendere cosa una persona, in tale grande difficoltà, vuol percorrere della sua vita o della sua morte sia una cosa praticamente impossibile.

Il rischio quindi è che noi sanitari, orfani in quei momenti di qualche seppur minima certezza, perché così è, o decidiamo di fermarci nei tentativi volti a far sì che il paziente arrivi al trapianto pensando inutile e disonesto indirizzarlo verso strade impossibili, oppure, al contrario, lo teniamo in vita in ECMO aspettando l'organo il più possibile. Si apre il rischio di nostre proiezioni su cosa sia la vita e la morte, l'etica del morire o del vivere con una qualità di vita più o meno compromessa, e di comunicare al paziente, più o meno consapevolmente e indirettamente, una sollecitazione che può non corrispondere poi in fondo a quello che è il suo vero e profondo modo di affrontare la propria vita.

E allora, se di "bridge" dobbiamo parlare, lo si faccia

supportati dalle certezze della scienza medica che ci dice dove fermarci, banalmente protocolli e parametri entro cui le strade diventino segnate, o almeno più segnate, per evitare che quel ponte e la sua ricerca a tutti i costi non sia solo ciò che sorregge la nostra costruzione personale della scelta del vivere o del morire.

A. M. Oneta, Coordinatore Infermieristico, Milano
(anna.oneta@policlinico.mi.it)

Leggendo questo racconto mi sono tornati in mente alcuni casi clinici simili, vissuti e sofferti da tutta l'equipe assistenziale del centro FC di cui faccio parte, in particolare in questa descrizione del caso mi ha colpito la mancanza di presentazione del paziente, una carenza nel dialogo con lui (volutamente non trascritto?), che poi alla fine è il vero protagonista del racconto.

Si fa riferimento molto ai famigliari che intervengono nelle decisioni del figlio, ai professionisti che fanno valutazioni sulle condizioni sanitarie, ma del ragazzo io ho percepito poco, del suo pensiero, della sua volontà e delle sue aspettative rispetto al trapianto e alla vita..... La decisione finale per qualsiasi tipo di intervento, secondo il mio parere, deve per la maggior parte dei casi passare dal paziente, è il percorso obbligato, e qui non riesco a capire se e quando sia stato coinvolto.

L'infermiere è una delle figure professionali che più è preparata alla valutazione psico-fisica della persona, e se ne prende cura, è uno dei riferimenti fissi per il paziente e pianificare l'assistenza in relazioni ai bisogni fa sì che i benché minimi cambiamenti vengano prontamente rilevati. Molte volte mi è successo di parlare con gli altri professionisti (medici, dietisti, etc.) affinché intervengano su complicità o problematiche anche lievi, che a loro non vengono riferite, o che a loro sfuggono, perché il paziente si rapporta con maggiore facilità con le persone che più sentono vicino alla loro situazione.

Ma ritorniamo all'emergenza, che poi è un'emergenza un po' prevista, già affrontata nelle settimane precedenti. Che cosa ha pensato il paziente durante la precedente riacutizzazione, quali sentimenti, come ha reagito a tutto ciò? Il dialogo è stato esclusività dei genitori e degli specialisti?

Se i medici chirurgici competenti non avevano dato indicazioni al trapianto significa che non c'erano più margini di riuscita, che non era nemmeno in grado di affrontare l'intervento; che senso ha l'ECMO, prolungare la sofferenza, prolungare l'attesa della morte, in quali condizioni? Meglio un buon accompagnamento o accanimento a tutti i costi? Dai genitori cosa ci si può aspettare? Anche se professionisti, l'amore per il figlio è superiore, non si può essere obiettivi nella valutazione dei pro e contro e della strada possibile da percorrere. Questi genitori, ma anche qualsiasi famiglia, deve essere seguito e guidato ad una decisione qualunque essa sia.

E noi riusciamo davvero ad aiutare le persone in questa decisione? O siamo presi da questa mania di intervenire a tutti i costi, senza riflettere, e perché bisogna farlo e basta. E poi.... Ci siamo chiesti dove è il limite e l'arrivo. A volte anche noi operatori sanitari veniamo presi da un sentimento interventista e altre volte la conoscenza di questi pazienti fin da quando erano bambini ci fa essere meno obiettivi nella

valutazione. L'esperienza mi ha insegnato che bisogna parlare di più tra professionisti, discutere sul singolo caso, ognuno deve portare il suo pezzettino di conoscenza e competenza, questo arricchisce tutti gli operatori e di conseguenza ai pazienti si riesce a dare una cura più appropriata. Nel nostro reparto abbiamo iniziato a costituire dei gruppi Balint per aiutarci in questo faticoso percorso.

L'intervento della scienza (trapianto polmonare e ECMO) ha portato nella cura del paziente FC a dei risultati fantastici, inaspettati, ma ci sono dei limiti che noi dobbiamo ben tener presente, senza perdere di vista mai il paziente, cioè la persona. Il vero protagonista è lui. Anche in questa decisione non possiamo sostituirci. La nostra insistenza nel voler per esempio a tutti i costi un paziente in lista di trapianto non è positiva, affrontare un trapianto è un grande impegno sia fisico che psichico e richiede molta forza di volontà. Mi chiedo sempre: ma abbiamo parlato in modo chiaro con lui, gli abbiamo spiegato in modo esaustivo che cosa significa trapianto polmonare, che cosa deve affrontare e anche tutte le complicanze a cui può incorrere, perché fare il trapianto di polmoni vuole dire tante cose sicuramente un trattamento terapeutico che porta il paziente alla parziale risoluzione dei suoi problemi, ma deve essere consapevole. Solo in questo modo potrà affrontare questa avventura nel miglior modo possibile.

I professionisti in una realtà multidisciplinare dovranno mettere in campo competenza tecnica, scientifica e grande capacità di relazione con il prossimo, un grande lavoro di equipe. Solo un buon gruppo di lavoro, confrontandosi, potrà venire incontro e assolvere il compito di cura di un paziente FC, che si affaccia a questa nuova terapia che è il trapianto polmonare.

F. Alatri, Fisioterapista, Roma
(fralatri@libero.it)

La progressione della malattia polmonare in pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) è lenta e continua e può durare anche molti anni durante i quali la "traiettoria di terminalità" tipica di questa patologia vede una lunga e variabile fase di cronicità interrotta da riacutizzazioni broncopolmonari ricorrenti di cui è difficile stabilire quale esacerbazione possa essere causa di morte ma che determinano comunque il peggioramento graduale della funzionalità d'organo fino all'insufficienza respiratoria. In questo contesto il trapianto polmonare è un'opzione terapeutica oramai ben consolidata per questa tipologia di pazienti con malattia polmonare allo stadio terminale.

L'evoluzione tipica della malattia associata alla scelta terapeutica del trapianto rende difficile non solo delimitare il confine tra la fase avanzata di malattia e la fase terminale ma anche prevedere l'epoca del decesso e quindi la pianificazione e l'ottimizzazione delle cure di fine vita per la persona con FC, così che il tipo di assistenza ai nostri malati terminali oggi può cambiare notevolmente variando e integrandosi tra cure eziologiche, che spesso continuano perfino nelle ultime 24 ore di vita, cure attive aggressive/intensive e cure palliative. Questo modello di "cure integrato" dovrebbe essere preso in considerazione fin dal primo momento di esordio della sintomatologia invalidante e protrarsi lungo le varie fasi della patologia poiché in FC non c'è una chiara transizione dal trattamento attivo alle cure palliative e grazie al trapianto

molti nostri pazienti possono passare dalle cure palliative alla sopravvivenza. Lo scopo del trattamento dipenderà in ogni modo dal tipo di paziente: adulto, adolescente o bambino, in lista di attesa attiva per trapianto, in deterioramento clinico durante attesa di trapianto, non trapiantabile, che rifiuta l'inserimento in lista di trapianto e per tutti il fondamento di alleviare le sofferenze deve comunque prevalere su quello di prolungare la sopravvivenza.

Nel paziente in declino clinico ma ancora in lista di attesa di trapianto polmonare può essere appropriato continuare con il trattamento terapeutico attivo nello stadio terminale se il paziente lo desidera, infatti un importante punto di etica da considerare sempre in questa fase dell'iter assistenziale è che la possibilità di trapianto non deve ignorare le preferenze e richieste di cura del paziente assecondandone i suoi bisogni.

In attesa del trapianto l'obiettivo dei curanti dovrebbe essere quello di mantenere il paziente nelle migliori condizioni possibili e in sostanza questo significa continuare le cure aggressive olistiche e tra queste anche la scelta di ricorrere alla Ventilazione Meccanica Non Invasiva, alla Ventilazione Meccanica Invasiva e all'Ossigenazione Extracorporea a Membrana e quindi prevedere il ricovero presso unità di cure intensive e l'accesso alle liste di attesa in emergenza con il coinvolgimento di nuove figure professionali specialistiche quali l'Intensivista, il Palliativista, il Tecnico perfusionista, il Chirurgo toracico che di fatto diventano parte integrante dell'equipe curante FC sempre più multi-disciplinare e multi-professionale.

Nel paziente morente nel quale il trapianto non è una prospettiva, il trattamento dovrebbe essere usato soltanto per alleviare i sintomi. Se è evidente che un paziente sta raggiungendo gli ultimi giorni di vita, e la possibilità di trapianto polmonare è remota, allora l'opzione di rimuovere il paziente dalla lista trapianto dovrebbe essere considerata concentrando le cure sulla fornitura di una morte dignitosa.

Questa varietà di situazioni nella gestione dello stadio avanzato di malattia in FC rendono la Storia di M. complessa ma non unica o poco frequente, ogni singolo caso clinico con le sue peculiarità può mettere l'equipe curante di fronte a scelte terapeutiche difficili che richiedono la discussione collegiale, con il coinvolgimento dei familiari ed il paziente stesso, di tutte le possibili opzioni di cura, compresa quella di non fare niente perché lo scopo della cura di fine vita è quello di aiutare a fornire la migliore qualità di vita e la morte confortevole per il paziente, sempre e comunque in accordo con i suoi desideri secondo il fondamentale principio: nessuna decisione su di me, senza di me.

A. Brivio, Fisioterapista, Milano
(anna.brivio@policlinico.mi.it)

Il caso clinico di M. raccoglie tutta la complessità di una patologia che, se pur ha modificato nel corso degli anni la sua prognosi, conserva ancora l'idea di morte prematura in età giovane. L'idea di malattia curabile ma non guaribile, che fin dalla comunicazione della diagnosi viene esplicitata ai genitori, rimane nell'aria riempiendosi dei significati più vari e di grandi aspettative nelle terapie.

Anche se la vita media dei pazienti FC è sensibilmente aumentata (1), sempre più frequentemente l'ultima opzione terapeutica per pazienti in stadio avanzato di malattia rimane il trapianto di polmone. Spesso nel tempo che intercorre

tra l'inserimento in lista e il trapianto può essere necessario intervenire con ventilazione non invasiva, cure intensive e ultimamente l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) come ponte al trapianto (2). L'instaurarsi di nuove opzioni terapeutiche a volte invasive, a volte intraprese oltre il tempo utile, carica le famiglie, i pazienti e gli operatori di speranze di "cura", di guarigione, di cambiamento e di reale possibilità di prolungamento della vita. Nel caso di M. i genitori vengono posti di fronte a una scelta difficile, dove il senso di impotenza davanti a un figlio con prognosi infausta, porta a "cercare/prendere" interventi terapeutici a volte "eccessivi", dividendo il sentimento tra necessità di ridurre la sofferenza e bisogno di allungare la vita del figlio. I genitori di M. sono operatori sanitari per cui maggiormente consapevoli o forse solo più impauriti davanti all'impossibilità di curare M. e di uscire da questa ennesima riacutizzazione come già successo negli ultimi mesi. Essi sono probabilmente confusi e arrabbiati, in quanto nell'impossibilità, pur essendo anche infermieri, di fare altro, per non perdere il figlio.

E' anche lecito pensare che per un paziente FC e la sua famiglia, abituati sin dalla nascita a cure mediche intensive, al susseguirsi di periodi di benessere e periodi di peggioramento sia difficile pensare di essere arrivati ad un punto di non ritorno.

La scelta di come affrontare la fase terminale è estremamente complessa e richiede un grosso aiuto alla famiglia ma senza perdere di vista il paziente. Infatti la legge italiana prevede che quando i minori sono sottoposti a cure mediche, è necessario ottenere il loro assenso, che è definito come accordo affermativo del bambino, oltre al permesso dei genitori (3). Questo dà al bambino la possibilità di decidere se partecipare, e di rifiutare; al bambino viene data la possibilità di fare domande e il sanitario ha il dovere di spiegare tutto ciò che non è chiaro. In particolare dopo i 14 anni il ragazzo dovrebbe essere prioritariamente coinvolto anche se il consenso compete legalmente ai genitori. Ma troppo spesso noi operatori, seppur consapevoli di doverlo fare, preferiamo non affrontare direttamente il ragazzo in fase critica, così come forse è successo con M.

Anche per gli operatori la cura e l'assistenza del giovane paziente FC in fase terminale è la più complessa e coinvolgente in cui intervengono non solo le competenze professionali, ma anche le "competenze personali" (4). Non è raro che, davanti a un giovane paziente terminale, anche il fisioterapista si senta sconfitto e impotente come se il suo ruolo non abbia più senso. Però la letteratura ci suggerisce come anche l'assistenza in fase terminale faccia parte del percorso di cura (4). Le cure palliative dovrebbero rappresentare un trattamento utile a migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro famigliari, in presenza di una condizione clinica terminale. Perciò, a mio parere, il fisioterapista dovrebbe avere le competenze per intervenire adeguatamente in questa fase acquisendo la consapevolezza: del ruolo e dei limiti dell'intervento e dove l'intervento fisioterapico è orientato. Ciò deve però avvenire in modo tale che il paziente non si senta abbandonato, ma neppure che la fisioterapia rappresenti "l'ultima spiaggia" quando ormai non c'è più margine terapeutico.

La maggior parte degli interventi riabilitativi (5, 6) contribuiscono, in sinergia con la terapia farmacologica, ad alleviare la sintomatologia. Purtroppo, però, pochi studi hanno direttamente affrontato l'adeguatezza della fisioterapia durante il fine vita. A mio avviso l'aspetto importante che

emerge da questo caso non è solo la difficoltà di delineare quando un paziente è in fase terminale, chi coinvolgere nella scelta, quale scelta è eticamente valida, ma emerge come l'equipe FC debba essere preparata, pronta e supportata per affrontare adeguatamente e con la dovuta professionalità questa fase critica della malattia.

1. <http://www.cff.org/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/>
2. Nosotti M, Rosso L, Tosi D, Palleschi A, Mendogni P, Nataloni IF, Crotti S, Tarsia P. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013 ;16:55-9
3. http://www.rit.edu/research/hsro/informed_consent_process_children
4. Clisby N, Shaw S, Cormack M. Psychological impact of working with patients with cystic fibrosis at end-of-life, pre-transplant stage. *Palliat Support Care* 2012; 13:1-11
5. Agent P, Tonkin V. Physiotherapy adaptations in end of life care in adults with cystic fibrosis – a retrospective analysis. *Ped Pulm* 2006; 41:S29 (A399)
6. Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis (ACPCF). Standards of care and good clinical practice for the Physiotherapy management of cystic fibrosis June 2011, 2nd edition. (<http://www.cfrust.org.uk/aboutcf/publications>)

**P. Funghi, Bioeticista, Università di Siena
(patriziafunghi@yahoo.it)**

Il nostro dr. R.R. ci ha ormai abituato a viaggi avventurosi, in cui è sempre la realtà e non la fantasia a tracciare gli itinerari; vi invito, prima di intraprendere questa nuova impresa, a sostare almeno un attimo per ascoltare queste parole: «*Il viaggio non finisce mai. Solo i viaggiatori finiscono. E anche loro possono prolungarsi in memoria, in ricordo, in narrazione. Quando il viaggiatore si è seduto sulla sabbia della spiaggia e ha detto: "Non c'è altro da vedere", sapeva che non era vero. Bisogna vedere quel che non si è visto, vedere di nuovo quel che si è già visto, vedere in primavera quel che si è visto in estate, vedere di giorno quel che si è visto di notte, con il sole dove la prima volta pioveva, vedere le messi verdi, il frutto maturo, la pietra che ha cambiato posto, l'ombra che non c'era. Bisogna ritornare sui passi già dati, per ripeterli, e per tracciarvi a fianco nuovi cammini. Bisogna ricominciare il viaggio. Sempre. Il viaggiatore ritorna subito*» (J. Saramago, *Viaggio in Portogallo*, 1981). Credo che questo sia il senso anche del nostro confronto su storie come quella di M., relativamente alla quale il dr. R.R. afferma in conclusione: «*Salutai M.: oltre la sua sofferenza non riuscii a comprendere quale era il suo stato d'animo in quel momento e mi resi conto di quanta poca attenzione avevamo rivolto a lui in quelle ore critiche*». In queste parole c'è già un suggerimento per un itinerario adeguato, ci viene indicata la direzione cui orientare i nostri sguardi e con essi i nostri passi virtuali: M., e con lui ogni paziente protagonista delle nostre cure. Questo è ovvio e talmente condivisibile da poter far ipotizzare che non sia necessaria alcuna sottolineatura; di contro, dai contributi pervenuti emerge la consapevolezza del rischio che il paziente diventi "trasparente": «*La volontà e la sofferenza del ragazzo restano inevitabilmente sfuocate e non entrano nella valutazione*

e nella formulazione delle decisioni” (E. Baldo, medico). Come possibile tentativo di ovviare il problema viene indicata anche una prassi in uso in alcuni paesi: *“si promuove l’espressione di una cosiddetta “Living will”: i pazienti, a fronte di una estesa e documentata informazione, anticipano a familiari e a sanitari le loro decisioni su eventuali terapie in caso di deterioramento improvviso”* (A. Bertani, chirurgo).

A.M. Oneta, coordinatrice infermieristica, afferma: *“L’intervento della scienza (trapianto polmonare e ECMO) ha portato nella cura del paziente FC a dei risultati fantastici, inaspettati, ma ci sono dei limiti che noi dobbiamo ben tener presente, senza perdere di vista mai il paziente, cioè la persona. Il vero protagonista è lui. Anche in questa decisione non possiamo sostituirci”*.

Anche lo psicologo A. Catastini evidenzia questo: *“Forse un aspetto di questo caso è la difficoltà che s’intravede nella scelta dell’interlocutore proprio rispetto alle decisioni dei sanitari, con la sensazione che i genitori del paziente siano stati da sempre i veri interlocutori”*; egli però si spinge oltre e ci costringe ad interrogarci in modo radicale sul problema, attraverso una affermazione che sposta il ragionamento dal piano dell’opportunità, per quanto complessa possa essere, a quello dell’impossibilità: *“Appare ovvio, o almeno a me sembra tale, che pensare di poter veramente conoscere e comprendere cosa una persona, in tale grande difficoltà, vuol percorrere della sua vita o della sua morte sia una cosa praticamente impossibile”*.

Il vero rischio denunciato dallo psicologo è che questo vuoto di conoscenza eserciti una negativa forza di attrazione nei confronti delle *“nostre proiezioni su cosa sia la vita e la morte, l’etica del morire o del vivere con una qualità di vita più o meno compromessa”*, con la nefasta conseguenza, su cui occorre sempre vigilare, *“di comunicare al paziente, più o meno consapevolmente e indirettamente, una sollecitazione che può non corrispondere poi in fondo a quello che è il suo vero e profondo modo di affrontare la propria vita”*.

Ecco che il nostro viaggio diventa veramente avventuroso, avendo ben chiaro che per procedere in modo *“adeguato”* i sanitari devono utilizzare tutti i mezzi a disposizione per **raggiungere la meta**, ossia non tanto l’accettazione del limite imposto dalla terminalità della malattia oppure la sfida arduosa mediante ogni possibilità tecnologica a disposizione, quanto piuttosto per **raggiungere il paziente**.

Date queste premesse, al nostro viaggiatore dr. R.R. e ai suoi compagni, lo psicologo indica un *“ponte”* che forse può un po’ sorprenderci (generalmente i sanitari interpellano questo tipo di professionista per avere una *chance* in più sul piano della *“comprensione”* delle soggettività e delle loro complesse relazioni): *“E allora, se di “bridge” dobbiamo parlare, lo si faccia supportati dalle certezze della scienza medica che ci dice dove fermarci, banalmente protocolli e parametri entro cui le strade diventino segnate, o almeno più segnate, per evitare che quel ponte e la sua ricerca a tutti i costi non sia solo ciò che sorregge la nostra costruzione personale della scelta del vivere o del morire”*.

A quanti conoscono un po’ la storia della bioetica non sfuggirà che anche alle sue origini negli anni ’70 di *“ponte”* si parlava, nel libro dell’oncologo Van Potter *Bioethics: Bridge to the future*, in cui si ipotizzava la necessità di una *“nuova scienza”* per traghettare l’uomo nel terzo millennio, fortemente minacciato dalle devastanti conseguenze derivanti dalla scissione della scienza dall’etica. Da bioeticista ho qualche perplessità e timore ad assegnare *“alla scienza*

medica”, con il supporto delle sue *“certezze”*, il ruolo di dirci dove fermarci, non fosse altro perché questo ponte ha dimostrato di essere fluttuante come un ponte tibetano (si pensi ad esempio all’ambito delle ricerche sull’embrione), ma soprattutto perché non può dircelo! Le scienze che hanno portato allo sviluppo della tecnologia aeronautica, non sono in grado di dire al pilota dove andare, ma certamente possono supportare il pilota sul *“come”* raggiungere la meta; quest’ultimo atto è e resta un atto umano libero e sottoposto all’inevitabile rischio sia di un errore di rotta, che, non ultimo, di un intervento di dirottamento sulla base di altrui volontà. Anche la bioetica su questo ha portato dei lumi, soprattutto sul *“come”* realizzare un proficuo dialogo tra la scienza e l’etica, nella consapevolezza che alla complessità non è possibile rispondere con soluzioni semplici o semplicistiche, e che i ponti necessari per raggiungere la meta devono essere costruiti con la partecipazione di tutti i soggetti che poi lo attraverseranno. La scienza che gestisce conoscenze sempre soggette a possibili confutazioni (certe fino a prova contraria), ha in sé le radici dell’umiltà e del senso del limite; spesso invece, questa stessa umiltà manca all’uomo che diventa il suo *“portavoce”*, mettendosi in dialogo con coloro che, sapendo dove andare, vogliono o hanno necessità di usufruire delle conoscenze. E se non si sa dove andare? allora dobbiamo avere anche il *“coraggio dell’errore”*, perché non sempre ci è possibile tornare indietro e quasi mai sostare a lungo in mezzo al ponte. Il coraggio però non deve diventare ubris, tracotanza nei confronti soprattutto della dignità delle persone; per attraversare il ponte occorre avere gli occhi della speranza riuscendo addirittura a sognare, se, come scrive Pessoa, *“Il sogno è vedere le forme invisibili della distanza imprecisa, e, con sensibili movimenti della speranza e della volontà, cercare sulla linea fredda dell’orizzonte l’albero, la spiaggia, il fiore, l’uccello, la fonte: i baci meritati della Verità”*.

Questa arte del sogno credo sia la sfida più grande che l’uomo rivolge a se stesso e a coloro di cui si prende cura, in quanto gravida di potenziali rischi, costi e benefici, di variabile calibro. Qui forse il nostro viaggio incontra la necessità di una sosta, affinché sia possibile ricontrattare la mappa e consentire ai viaggiatori di rivalutare e riconfermare o meno la meta comune. In questa fase i protocolli, frutto anch’essi di un complesso lavoro comune di scelte e di condivisione, sicuramente possono essere un valido riferimento ed aiuto nel processo decisionale, ma non possono (e non devono!) certo annullare la fatica della scelta che nasce e resta nell’area della libertà e della responsabilità, anche professionale. In tal senso anche l’affermazione del chirurgo A. Bertani: *“Nella pratica clinica spesso le molte sfumature differenti impongono scelte difficili dove, purtroppo, protocolli e linee guida non offrono sempre l’appiglio di scelta sicura”*.

Il cuore del problema è che la scelta non è mai solo del professionista o meglio dell’équipe curante; il ruolo importantissimo di quest’ultima è quello di pianificare (non improvvisare) e costruire strade da percorrere insieme al paziente e ai suoi familiari, riaprire sentieri qualora vengano invasi da rovi e sterpaglie e procedere nella consapevolezza che *sicuramente* ci si troverà tutti insieme davanti a bivi e a ponti da attraversare o meno. Allora lo sforzo forse andrebbe orientato proprio verso le strategie di condivisione non solo delle scelte, ma prima ancora dei processi decisionali. Saper utilizzare le categorie della speranza, della possibilità e della realtà non è un’arte innata, ma può essere appresa; in questo

percorso i familiari, molto più abili dei sanitari nell'arte di sperare contro ogni speranza, hanno un estremo bisogno di supporto per identificare il confine tra il teoricamente possibile e il possibile nel contesto individuale e reale del paziente (sospendere, non iniziare non è di per sé migliore rispetto ad intraprendere cure tecnologicamente avanzate e rischiose e viceversa) e nel mettere a fuoco la proporzionalità delle cure sulla base degli obiettivi condivisi. Resta il problema che l'appropriatezza di un trattamento non potrà mai essere valutata saltando il passaggio della presa in considerazione delle volontà del paziente, espresse o presunte, in quanto presumibili e non in modo arbitrario. Qualora esistesse una ragionevole certezza che il ponte non regge, l'appropriatezza indicherebbe comunque la strada del non iniziare la traversata, nel rispetto dei principi etico-deontologici e giuridici. Ricordarsi che è eticamente appropriato anche porre dei limiti alle cure, con la finalità di non prolungare indebitamente il processo agonico, credo sia una sfida sempre attuale che la medicina, illuminata dall'etica, deve ripresentare a se stessa e condividerla con la società in genere (non tanto davanti al letto di un familiare morente, quanto prima, molto prima, dove e quando c'è ancora la forza del ragionamento e della speranza). Si deve imparare a viaggiare sul filo dell'orizzonte dove la terra e il cielo si incontrano, in quanto il cielo non attrae se non si collega alla terra. Sanitari, familiari e pazienti hanno però diversi gradi di miopia e quindi l'orizzonte non è avvistato in modo univoco. Come ben evidenzia E. Baldo, sono *“le attese, più che gli aspetti tecnici, che possono condizionare la sovrastima delle possibilità terapeutiche ed anche la possibilità di arrivare al trapianto”*. Occorre quindi lavorare in questa direzione.

Non vedo grandi alternative: occorre decidere se l'équipe curante ha o non ha il dovere (il diritto lo ha sicuramente, come anche il Codice di Deontologia medica afferma all'Art. 22: *“Il medico al quale vengano richieste prestazioni che contrastino con la sua coscienza o con il suo convincimento clinico, può rifiutare la propria opera, a meno che questo comportamento non sia di grave e immediato nocimento per la salute della persona assistita e deve fornire al cittadino ogni utile informazione e chiarimento”*) di rifiutare un intervento ritenuto ai limiti/oltre i limiti dell'irragionevole ad un paziente e/o ai suoi familiari che gli attribuiscono invece un potenziale di speranza, mediante categorie non razionali e non supportate da dati clinici. Forse è questa la domanda da porsi con coraggio; anche se si rispondesse affermativamente, da ciò non si può dedurre la negazione del diritto di un paziente/familiari di rivolgersi altrove, come è accaduto nel caso di M. In tal senso sembra esprimersi anche il medico L. Minicucci: *“Di fronte, quindi, alla storia di M., non ho molti dubbi nell'affermare che la scelta dei genitori (non credo che M. fosse di parere differente) era a mio giudizio assolutamente condivisibile, perché penso che tutti i pazienti hanno diritto a tentare il trapianto”*. Anche se, come afferma il chirurgo Bertani: *“Il trapianto in emergenza è un'evoluzione del sistema, salvaguarda la salute dei pazienti in imminente pericolo di vita, ma deve garantire un utilizzo corretto di una risorsa così limitata – donatori e organi”*.

Quindi, chiarito che i sanitari non sono obbligati a iniziare o proseguire trattamenti che ritengono inappropriati, resta il problema di come evitare che il paziente e/o i familiari vengano lacerati dalla spada affilata della non condivisione di strategie con i curanti. Proprio questo argomento dovrebbe diventare

oggetto di un protocollo, in cui suggerirei ad esempio la richiesta di documentazione accurata in cartella clinica del processo comunicativo e decisionale, e l'individuazione di strategie per la gestione del disaccordo (tentativi in tal senso possono essere rintracciati ad esempio nelle Linee guida SIAARTI in tema di limitazione delle cure (1), e nella Carta di Arezzo in tema autodeterminazione del paziente sui trattamenti salva-vita (2).

Al nostro dr. R.R., arricchito da tutti i contributi ricevuti in risposta al suo quesito: **“bridge” al trapianto a tutti i costi?**, pur avendo avuto il conforto di esperienze come quella riferita dai medici e intensivisti dell'Umberto I (*“L'ECMO si è dimostrato uno strumento adeguato quale bridge al trapianto di polmone, permettendo nel nostro caso di portare al trapianto l'85% dei pazienti giunti con insufficienza respiratoria irreversibile, che altrimenti sarebbero morti in lista”*), credo resti la voglia di rilanciarci la sfida ad alzare e allungare lo sguardo fino all'Orizzonte FC, ascoltando l'eco del suo quesito: *“ma a tutti i costi?”*

Da parte mia, gli rispondo con le parole di Norberto Bobbio: *“Il compito degli uomini di cultura è più che mai oggi quello di seminare dei dubbi, non già di raccogliere certezze”* (N. Bobbio, *Politica e cultura*, 1955).

1. http://www.siaarti.it/lineeguida/pdf_img/file_13.pdf
2. http://www.usl8.toscana.it/images/stories/carta_arezzo_parere_in_tema_di_autodeterminazione.pdf

Un'introduzione alla medicina narrativa: perché le parole fanno accadere le cose

All'inizio degli anni Ottanta, Francois Jacob scriveva:“

Noi modelliamo la nostra 'realtà' con le nostre parole e le nostre frasi, così come la modelliamo con la nostra vista e col nostro udito” (Jacob 1983).

In quello stesso periodo, in altri ambiti, il movimento denominato “letteratura e medicina” iniziava a diffondersi, con l'obiettivo di sviluppare nei medici competenze umanistiche sia mediante lo studio della teoria letteraria e della critica testuale, sia mediante esercizi di scrittura (Charon, 2006). Sempre in quegli anni, gli approcci narrativi alla cura, soprattutto in antropologia, avevano messo in risalto la portata ermeneutica che la narrazione assume all'interno delle pratiche terapeutiche, occidentali e non (Good, 1994; Kleinman, 1981). Ciò che si andava evidenziando, in particolare, era il potere mediante cui il testo narrativo è in grado di attribuire significato ad un'esperienza altrimenti incomprensibile, insensata, arbitraria: il disagio cronico e complesso, il dolore acuto e ingestibile. A fronte di simili condizioni la narrazione, capace di “significare”, risulta una tra le caratteristiche fondamentali della cura, che prima di tutto deve comprendere il fenomeno. La relazione tra narrazione e medicina, così come quella tra rappresentazione e terapia, pertanto, risulta assai più profonda di quanto si consideri generalmente. In questo senso, il racconto non è semplicemente un ausilio per la medicina Evidence Based; piuttosto ne è parte integrante: durante l'incontro clinico diviene possibile amalgamare i significati tecnici della biomedicina con il vissuto personale della persona ammalata, influenzandone concretamente l'esperienza. L'incontro tra professionista e paziente, quindi, è l'occasione per ristrutturare un vissuto personale frammentato dall'esperienza di malattia, all'interno di una cornice narrativa che sa conferire significato e, pertanto, sa orientare le pratiche.

Si tratta evidentemente di una narrazione che assume forma di dialogo, e che si rivela tanto più efficace quanto più l'operatore e l'utente riescono a trovare un terreno comune ove radicare la loro storia condivisa, che qui inizia a prendere forma.

Ma come può avvenire tutto ciò, se le due persone non hanno modo di raccontarsi l'una all'altra? Come, se a quell'incontro così importante (soprattutto in caso di malattia cronica) si è in grado di dedicare poco più di dieci minuti?

Accade così che, per fornire una spiegazione al fenomeno, ci si basi sul senso comune: sui preconcetti che il professionista associa al proprio interlocutore, e viceversa. Oppure, ancor peggio, ci si fonda sul rapporto di potere diseguale che caratterizza inevitabilmente l'incontro clinico: l'operatore illustra l'interpretazione specialistica del fenomeno, a prescindere dalla situazione specifica e dalla possibilità che avrà tale spiegazione di adattarsi alla storia di quella particolare persona. All'utente sarà poi demandato il compito di calare quanto detto nella propria esperienza personale, ammesso ch'egli ci riesca. Nel momento in cui si prese coscienza di tali problematiche, furono mosse profonde critiche ad una medicina che non era in grado di dare risalto alle competenze interpretative e di ascolto dei professionisti, né di dare spazio ai pazienti di mostrarsi (Greenhalgh, 1999).

La ricerca di nuovi approcci che potessero sopperire a tali carenze prese avvio. La Narrative Based Medicine, che si propone come un'integrazione alla medicina basata sulle prove, iniziò a diffondersi nel corso degli anni Novanta, soprattutto mediante i lavori di Trisha Greenhalgh (University College London) e Brian Hurwitz (King's College London) in Inghilterra e di Rita Charon (Columbia University College) negli USA. Nei loro lavori, questi Autori invitarono al recupero delle narrazioni, intese come “storie con un narratore, un ascoltatore, un percorso temporale, un intreccio ed una conclusione”, nonché allo sviluppo di specifiche competenze narrative nei professionisti sanitari (Charon, 2006). Essi ritennero che le narrazioni avrebbero costituito quello strumento atto a comprendere il contesto specifico di malattia, permettendo un approccio olistico ai problemi del paziente (Greenhalgh 1999).

Dopo questi primi lavori, ove la medicina narrativa sembrava essere destinata principalmente alla relazione clinica, essa estese la propria portata: Rita Charon le attribuisce una “salienza proliferativa”, per cui essa acquisì ruoli rilevanti in diversi ambiti sanitari: dalla dimensione formativa, a quella progettuale; dalla ricerca qualitativa alla riflessione bioetica.

Vista tale pluralità di approcci, obiettivi e metodi, si rende urgente definire che cosa si intenda per medicina narrativa nel momento in cui si decide di avvicinarsi ad essa. Che peso attribuire alla narrazione? In che ruolo parla rispetto al vissuto di malattia ed alla sofferenza, o alla relazione tra soggetti?

Appropriandoci dell'affermazione di Jacob, considereremo qui il potere delle parole assai più profondo di quanto si ritenga generalmente: la capacità di “significare”, frutto della stessa evoluzione umana, è uno degli elementi che ha permesso la sopravvivenza della nostra specie. In una prospettiva pienamente ecologica, Grasseni e Ronzon hanno affermato ancor più esplicitamente che “le nostre menti si sono evolute per fare accadere delle cose” (Grasseni, Ronzon, 2004). Questo approccio non ritiene la narrazione qualcosa di esterno al mondo delle cose; essa non è semplicemente aleatoria, o immateriale; non appartiene solo al “mondo delle idee”. Piuttosto, si tratta di un atto sociale estremamente pratico, che ha ricadute concrete sul contesto. Raccontare in un modo piuttosto che in un altro, induce a vivere in un modo piuttosto che in un altro; ricorrere a certi concetti ed evitarne altri nel descrivere un atto terapeutico, modifica le esperienze di vita, orienta le scelte, incide sulle relazioni.

Definendo la narrazione nell'accezione più ampia possibile, dunque, la concepiremo qui come "un atto sociale altamente sensibile al contesto, qualcosa di costruito 'tra' il testo e il lettore (o il narratore e l'audience)" (Mattingly, 1998). Questa concezione, lasciando estremamente ampio il ventaglio degli atti definibili come "narrativi", aiuta anche ad evidenziare la dimensione prettamente relazionale e quella culturale della narrazione ("atto sociale altamente sensibile al contesto") e, nello stesso tempo, ne rileva la polidimensionalità ("qualcosa di costruito 'tra' il testo e il lettore"). Infatti quando si pensa ad una narrazione, ci si sofferma principalmente sui suoi contenuti (i personaggi, l'intreccio, la temporalità), mentre si tende a lasciare in secondo piano la situazione in cui il racconto ha luogo (l'occasione, il rapporto tra i partecipanti, i rispettivi ruoli, le motivazioni che li inducono a narrarsi). Tuttavia, proprio questa doppia valenza della narrazione, ossia la sua portata contemporaneamente cognitiva (l'atto del rappresentare) e pratica (l'atto del narrare), fa sì che essa abbia efficacia concreta. Ciò che si narra è sempre in relazione con dove lo si narra: essendo questi due ambiti inestricabilmente interrelati, essi non possono che influenzarsi vicendevolmente.

Veniamo dunque al nostro specifico ambito: troveranno qui spazio storie di fibrosi cistica. Racconti di professionisti, pazienti o parenti di pazienti che hanno a che fare con una malattia difficile da descrivere, persino in termini biomedici. La fibrosi cistica si presenta, infatti, in forme assai variegata; è un'afflizione poco diffusa; ha evoluzioni a volte imprevedibili, con una molteplicità di forme genetiche e di manifestazioni cliniche. Più che altre malattie, dunque, essa reclama un senso, ricerca una condivisione tra operatore e utente. Più che in altri casi, poi, fondarsi sul senso comune per attribuire un significato all'esperienza può risultare inefficace, poiché la scarsa incidenza della patologia rende limitate le informazioni pubbliche in merito; allo stesso modo, più che in altri casi adottare un approccio paternalistico risulterebbe vano, poiché molti aspetti del fenomeno sono ancora da indagarsi, anche da parte del sapere bio-medico. Questo problema, tra l'altro, riguarda in generale le malattie rare; non è un caso che il rapporto tra queste ultime e la medicina narrativa venga rilevato a vari livelli: il sito di medicina narrativa dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (www.facebook.com/groups/medicinanarratorino/) ne è un esempio, così come il convegno che lo stesso ISS dedica annualmente a questi temi.

Per poter attribuire a quell'esperienza così soggettiva un significato efficace, in grado di indirizzare le successive pratiche, la narrazione risulta fondamentale. Una narrazione qui intesa come l'occasione per comprendere meglio alcuni aspetti del vissuto; per poterne tener conto nel momento in cui si tenta di coniugare le spiegazioni tecniche con le specificità individuali. La biomedicina trova così il modo di porsi in relazione dialogica con i vissuti quotidiani, al fine di mettersi al servizio dei malati che li esperiscono. Raccogliere le narrazioni di soggetti coinvolti a vario titolo in esperienze di fibrosi cistica, assumerà dunque una doppia valenza: da una parte, le storie saranno testimonianze a cui verrà attribuito un maggior riconoscimento; contemporaneamente, si perseguirà una funzione pratico-formativa. Alle storie, infatti, seguiranno commenti che metteranno in luce criticità, non detti e incomprensioni il cui disvelamento potrà supportare la relazione di cura. Narrare, così, diverrà uno strumento per dar forma ad alcuni spazi opachi che spesso ostacolano il lavoro terapeutico. D'altra parte, la riflessione che seguirà le storie, non vuole costituire la spiegazione; non l'interpretazione più "corretta". Non è una voce che mira a sovrapporsi alle testimonianze, quasi prevaricandole: ciò, infatti, avrebbe esattamente l'esito opposto a quello che ci si propone. Piuttosto la discussione vuole soffermarsi su alcuni aspetti generalmente in ombra -quelli più dubbi o misteriosi; quelli che ingenerano ansia o diffidenza- per proporre delle aperture ed, eventualmente, per avviare dibattiti. Sono infatti questi punti in ombra che in genere costituiscono un ostacolo alla condivisione; sono questi vuoti che ciascun protagonista riempie silenziosamente dei propri presupposti, ostacolando la possibilità di uno spazio condiviso, ove le parole possano far "suscitare" le cose.

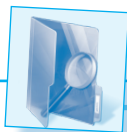
Nel prossimo numero, il tema affrontato riguarderà nello specifico fibrosi cistica e interculturalità. Soffermarsi sui racconti di persone straniere permetterà di riflettere approfonditamente sugli elementi di incomprensione tra pazienti e professionisti: non perché i primi siano più ingenui o ignoranti; ma poiché i significati attribuiti ai vissuti di sofferenza sono spesso lontani da quelli a cui siamo avvezzi. Né c'è da presupporre che simile lontananza sia esclusa dal rapporto con utenti a noi più vicini; semplicemente, la differenza culturale rende a volte più evidenti questi "spazi opachi" che l'approccio narrativo aiuta a colmare.

Ilaria Lesmo

(ilalesmo@emal.it)

Riferimenti bibliografici

- Angolo delle Storie. 2011. *Fai un bel respiro. Storie di fibrosi cistica e trapianto*, Piacenza: Casa Editrice Vicolo del Pavone.
- Charon R. 2001. "Narrative Medicine. A Model for Empathy, Reflection, Profession, and Trust", *Journal of the American Medical Association*, October 17, 286(15): 1897-1902.
- Charon R. 2006. *Narrative Medicine. Honoring the Stories of Illness*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Good B.J. 1994. *Medicine, Rationality and Experience: An Anthropological Perspective*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Good B.J. 2006. "Un corpo che soffre. La costruzione di un mondo di dolore cronico", in Quaranta I., 2006. *Antropologia medica. I testi fondamentali*, Milano: Raffaello Cortina Editore (ed. orig. "A body in pain – The making of a world of chronic pain" in Del Vecchio-Good M.J., Brodwin P.E., Good J.G., Klienman A eds. *Pain as Human Experience: an Anthropological Perspective*, 1992, University of California Press, CA, Copyright © University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London).
- Grasseni C, Ronzon F. 2004. *Pratiche e cognizione. Note di ecologia della cultura*. Roma: Meltemi.
- Greenhalgh T. 1999. "Why study narrative?", *British Medical Journal*, January 2, 318(7175): 48-50.
- Hudson Jones A. 1999. "Narrative based medicine. Narrative in medical ethics", *British Medical Journal*, 318: 253-256. Istituto Superiore di Sanità, <http://www.iss.it/medi/index.php?lang=1>, ultimo accesso: 10 dicembre 2012.
- Jacob F. 1983. *Il gioco dei possibili*. Milano: Mondadori.
- Kleinman A. 1981. *Patients and healers in the context of culture: an exploration of the borderland between anthropology, medicine, and psychiatry*, Berkeley & Los Angeles: University of California Press.
- Mattingly C. 1991. "The narrative Nature of Clinical Reasoning", *The American Journal of Occupational Therapy*, 45(11): 998-1005.
- Mattingly C. 1998. *Healing dramas and clinical plots. The narrative structure of experience*, Cambridge: Cambridge University Press.



IVACAFTOR (VX-770), UN POTENZIATORE DELLA PROTEINA CFTR CON MUTAZIONE G551D: POTENZIALE TERAPEUTICO ED ASPETTI DI FARMACOECONOMIA

La Fibrosi Cistica (FC) è causata da mutazioni della proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) che alterano la quantità di proteina che raggiunge e si localizza sulle membrane cellulari o la sua funzionalità nella regolazione degli scambi ionici transmembrana. Negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori è stata rivolta alle molecole dotate di attività di "potenziatore" o "correttore" della CFTR. Gli studi condotti hanno portato ad un primo importante risultato: prima l'FDA e poi l'EMA hanno approvato l'immissione in commercio dell'ivacaftor (VX-770) per la terapia di alcuni pazienti con FC, quelli con la mutazione G551D. Si tratta di una mutazione missenso di classe III che comporta una funzionalità ridotta sulle membrane cellulari della proteina CFTR, normale da un punto di vista quantitativo. Ivacaftor, legandosi alla proteina CFTR, ne "potenzia" l'attività sulla membrana apicale delle cellule epiteliali, aumentando il tempo di apertura del canale ionico e la capacità di trasporto dei cloruri. La maggiore attività potenziatrice è stata osservata sulla proteina CFTR con mutazione G551D. Si stima che circa il 4-5% dei pazienti con FC nordamericani o anglosassoni (in Italia è più rara) sia portatore di tale mutazione.

Due trial hanno confermato l'efficacia di ivacaftor nei pazienti FC (1, 2). Quello di Ramsey et al. (1), in doppio-cieco, randomizzato, placebo-controllato, è stato condotto su 161 pazienti di età ≥ 12 anni con almeno una mutazione G551D e FEV1 compreso tra 40% e 90% predetto. Metà hanno ricevuto per 48 settimane ivacaftor per via orale (150 mg ogni 12 ore), l'altra metà placebo. Come endpoint primario è stata considerata la variazione percentuale del FEV1 nelle prime 24 settimane. Sono stati valutati come endpoint secondari: la variazione percentuale del FEV1 fino alla 48a settimana, il tempo della prima esacerbazione respiratoria a 24 e 48 settimane, i sintomi respiratori con questionario, la variazioni del peso a 24 e 48 settimane, la valutazione della funzionalità del canale del cloro attraverso la misurazione della concentrazione del cloro nel sudore, il numero e la durata delle esacerbazioni respiratorie (correlate alla frequenza di ospedalizzazione e a possibile perdita irreversibile di funzione polmonare), il numero di giorni di ospedalizzazione, la necessità di antibiotici per segni/sintomi sinu-polmonari. Lo studio è stato completato da oltre il 90% degli arruolati. L'impatto sul FEV1 a 24 settimane è stato notevole, con aumento assoluto nei trattati di circa il 10% predetto rispetto al basale, contro una riduzione dello 0.2% nel gruppo placebo ($P < 0.001$). La variazione % relativa rispetto al valore basale è stata del 17%. L'effetto si è osservato dopo 15 giorni di trattamento. Lo stesso effetto si è mantenuto fino a 48

settimane e le stesse differenze fra trattati e placebo sono state osservate facendo la suddivisione in sottogruppi, basati su età, sesso e FEV1. Altri effetti significativi osservati sono stati: riduzione delle esacerbazioni polmonari (riduzione del rischio del 55%), dei giorni di ospedalizzazione, miglioramento dello score respiratorio e quindi della qualità di vita, aumento del peso (correlabile con l'azione del farmaco sul CFTR dell'epitelio intestinale con conseguente aumento dell'assorbimento ma anche con i miglioramenti sul piano respiratorio), riduzione del cloro nel sudore. L'incidenza di effetti avversi registrati fino a 48 settimane non sono risultati differenti nei due gruppi. I più comuni registrati sono stati cefalea, infezioni delle alte vie respiratorie, congestione nasale, rash cutaneo, vertigini. Un più basso tasso di effetti avversi seri è stato registrato nei trattati (24% vs. 42%): esacerbazioni polmonari, emottisi, ipoglicemia. Un secondo trial randomizzato, multicentrico, di più piccole dimensioni, è stato condotto dal gruppo di Accurso (2). Sono stati arruolati 39 adulti con almeno una mutazione G551D e FEV1 $\geq 40\%$, a cui in maniera random è stato somministrato per via orale placebo o ivacaftor per os a varie dosi. Lo studio è stato condotto in 2 parti. Nella prima, con disegno crossover per un totale di 28 giorni (2 periodi di 14 giorni intervallati da breve periodo di washout), ai trattati è stata somministrata una dose di 25, 75 o 150 mg o placebo ogni 12 ore. Nella seconda parte, con disegno parallelo, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere una dose di 150 o 250 mg ogni 12 ore oppure placebo, sempre per un totale di 28 giorni. L'aderenza allo studio è stata ottimale ($\geq 96\%$). L'endpoint primario è stata la valutazione del profilo di sicurezza del farmaco. La frequenza degli eventi avversi registrati è risultata sovrapponibile tra i 2 gruppi, quelli di più comune riscontro sono stati febbre, tosse, rinorrea, nausea, dolore addominale ai quadranti superiori. Come endpoint secondari sono stati valutati l'impatto dell'ivacaftor sulla funzionalità del canale ionico CFTR, sulla funzionalità polmonare e sulla qualità di vita. La funzionalità della proteina CFTR dopo 28 giorni di terapia è significativamente migliorata nei pazienti trattati, come confermato dalla diminuita quantità di cloruri nel sudore e dalle variazioni dei potenziali nasali. Nella parte 1 dello studio (disegno crossover) le variazioni percentuali medie relative del FEV1 rispetto al basale sono risultate significative nei gruppi trattati con 75 mg (+ 10%, $P=0.002$) e 150 mg (+10.5%, $P=0.008$), non nel gruppo trattati con 25 mg (+4.9%, $P=0.18$) e nel gruppo placebo (+ 0.7%, $P=0.88$) dopo 14 giorni di trattamento. Nella parte 2 dello studio (disegno parallelo), dopo 28 giorni di trattamento, fra

trattati con ivacaftor (150 mg e 250 mg) e placebo non sono state registrate differenze significative nel confronto fra le variazioni di FEV1 rispetto al basale, mentre le variazioni mediane relative del FEV1 nei singoli soggetti rispetto al basale sono risultate significative nei gruppi trattati con 150 mg (+ 8.7%, $P=0.008$) e 250 mg (+4.4%, $P=0.03$), non nel gruppo placebo (in cui si è registrato un aumento, ma non statisticamente significativo). Non sono stati dimostrati benefici significativi sulla qualità di vita dell'ivacaftor a diverse dosi rispetto al placebo. Rispetto al precedente, questo trial mostra un impatto inferiore dell'ivacaftor sulla funzionalità respiratoria e sulla qualità di vita, ma la scarsa numerosità degli arruolati ne rappresenta un limite importante, come commentato dagli stessi autori.

L'immissione in commercio del primo potenziatore della proteina CFTR rappresenta una prima pietra miliare nella terapia della FC. Rimangono da chiarire tanti punti con future ricerche (3). Non è ancora chiaro se ivacaftor è capace di rallentare a più lungo termine il deterioramento della funzionalità polmonare e se è in grado di prevenire lo sviluppo di malattia polmonare quando assunto precocemente, prima dello sviluppo di questa. Non è chiara la sua efficacia nei pazienti con malattia severa, essendo stati arruolati nei trial pazienti con FEV1 $\geq 40\%$ predetto. È da dimostrare se i benefici dell'ivacaftor sono maggiori rispetto a quelli di altri farmaci meno costosi che migliorano la funzionalità polmonare, se è sicuro nei lattanti e nei bambini e se è sicuro quando assunto per diversi anni. Non parliamo poi dell'impatto sulla sopravvivenza, che sarebbe il vero endpoint primario, che solo studi prospettici/longitudinali a lungo termine potrebbero valutare. Secondo studi recenti ivacaftor è capace di aumentare l'attività di CFTR con altre mutazioni che raggiungono la superficie cellulare e presentano difetto di apertura, al pari del CFTR con mutazione G551D (4,5). Questa scoperta sembra offrire nuove potenzialità, coinvolgendo un più ampio gruppo di pazienti, e rende opportuna l'esecuzione di trial in pazienti FC con altre mutazioni. Ivacaftor stimola anche l'attività di $\Delta F508$ -CFTR, ma in misura inferiore rispetto a quanto fa sulla proteina CFTR con mutazione G551D (6): se tale stimolazione è sufficiente per ottenere benefici clinici è da dimostrare. La ridotta quantità di $\Delta F508$ -CFTR che raggiunge la superficie cellulare si apre meno ed è più rapidamente eliminata rispetto alla proteina normale: questa complessità suggerisce che nessuna singola molecola potrà rappresentare un'efficace agente terapeutico su tale mutazione (7).

Il successo ottenuto da ivacaftor, nonostante il suo utilizzo riguardi solo una piccola percentuale di pazienti, dà sicuramente supporto ulteriore alle terapie allele-specifiche. Ma la società, da un punto di vista economico, può supportare le future ricerche e il costo del farmaco? Il costo annuo per paziente trattato negli USA è di 294 mila dollari (8). Secondo le stime ufficiali i pazienti americani che potrebbero usufruire del farmaco sono 1200, quelli europei poco più di 1000. Si tratta solo del 5% dei pazienti FC, ma il costo totale che ciò comporterebbe è spaventoso: 300 milioni di dollari per anno! Il che significherebbe il consumo di buona parte dei budget destinati alla FC, come sottolineato da Bush in un recente editoriale (8). Con la crisi finanziaria in corso i governi non riuscirebbero ad aumentare i budget destinati alla FC, questo è certo, quindi ci si deve chiedere: qual è l'etica di avere

oltre il 50% del budget per i farmaci destinati ai pazienti FC consumato solo per un 5% dei pazienti (8)? Ma allo stesso tempo è giusto ed etico negare ai pazienti con malattia severa e limitate opzioni terapeutiche una potenziale opportunità? Ma i pazienti con malattia severa non sono stati inclusi nei suddetti trial, quindi sarebbe necessario eseguire ulteriori studi per verificare l'efficacia di ivacaftor anche in pazienti con alterazioni polmonari più importanti e irreversibili. Sul versante opposto ci sono i neonati diagnosticati per screening con mutazione G551D, che potrebbero beneficiare dell'uso a lungo termine di ivacaftor, che potrebbe, teoricamente, rallentare il decorso della malattia polmonare e ridurre la necessità di altre terapie: ma l'uso del farmaco per decenni quanto è efficace e quanto è sicuro? Qual è quindi il rapporto costi/benefici per un uso a lungo termine? Un utilizzo a lungo termine è economicamente sostenibile e giustificato? Tutto ciò merita una approfondita riflessione.

G. Vieni

U.O. di Pediatria, Ospedale "S. Maria delle Croci", Ravenna
(giuseppevien@libero.it)

Riferimenti bibliografici

1. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:1663-1672
2. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010; 363:1991-2003
3. Davis PB. Therapy for Cystic Fibrosis - The End of the Beginning? *N Engl J Med* 2011; 365:1734-1735
4. Yu H, Burton B, Chien-Jung H, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros* 2012; 11:237-245
5. Eckford PD, Li C, Ramjeesingh M, Bear CE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiators VX-770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation-dependent but ATP-independent manner. *J Biol Chem* 2012; 287:36639-49
6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiators VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:18825-30
7. Okiyonedo T, Barrière H, Bagdány M, et al. Peripheral protein quality control removes unfolded CFTR from the plasma membrane. *Science* 2010; 329:805-10
8. Bush A, Simmond NJ. Hot off the breath: 'I've a cost for' - the 64 million dollar question. *BMJ* 2012; 67:382-384



SIFC DALL'AUTUNNO ALLA PRIMAVERA, DA TIRRENIA A NAPOLI

L'ottavo congresso nazionale della SIFC che si è svolto in Novembre a Tirrenia è stato ricco di argomenti e di proposte, proposte che la Società si propone di concretizzare nei prossimi mesi, anche in vista del tradizionale incontro dei gruppi di lavoro e professionali che ha luogo in occasione del meeting di primavera. Nel 2013 il meeting di primavera si svolgerà a Napoli, in una data e sede che non sono ancora al momento stabiliti.

Per far seguito a quanto è stato discusso a Tirrenia, il direttivo della Società propone ora l'istituzione di alcuni nuovi gruppi di lavoro.

Uno di questi, di fatto già operativo, riguarda l'aderenza alle cure. Al congresso sono stati presentati i risultati preliminari di una prima iniziativa, coordinata da Serena Quattrucci e supportata da un'industria farmaceutica. Il dibattito che ne è seguito ha trovato tutti d'accordo sull'importanza dell'aderenza, sull'impatto che questa ha sui risultati delle cure, sulle difficoltà a comprenderne i meccanismi e ad intervenire per migliorarla, quando necessario. E' parso anche che l'ottimo lavoro fin qui svolto meritasse di essere proseguito ed approfondito, per cui la SIFC formalizzerà l'istituzione di un gruppo di lavoro dedicato.

Al congresso si è anche parlato di screening del portatore, un argomento che si sta imponendo sempre più nelle discussioni sul panorama della fibrosi cistica nei prossimi anni. E' per sua natura un argomento che coinvolge non soltanto le categorie professionali che tradizionalmente operano nella cura e nell'assistenza alla malattia, ma anche altri operatori, come ginecologi, genetisti, esperti di etica e di economia sanitaria, i malati e le loro famiglie e, naturalmente, la popolazione alla quale l'offerta di screening è o andrebbe eventualmente rivolta. A seguito della discussione a Tirrenia, è parso che la SIFC abbia la responsabilità di esprimere opinioni che contribuiscano al dibattito su un argomento così rilevante. Si è suggerito pertanto che anche per questo argomento venga istituito un gruppo di lavoro. Il prodotto finale dovrà essere un documento che illustri la posizione della Società, e non solo, poichè verranno possibilmente coinvolte anche categorie professionali interessate dal fenomeno screening ma che non trovano collocazione nella SIFC, come gli ostetrici.

A questo argomento in una certa misura si allaccia un'altra problematica, quella della farmacoeconomia in fibrosi cistica. E' un soggetto fino ad oggi poco affrontato in Italia, con l'eccezione di alcune iniziative del Centro di Milano, che potrebbe fornire informazioni importanti per l'ordinaria gestione terapeutica, ma anche strumenti per interagire in maniera più consapevole con gli aspetti di gestione economica della medicina che sono lontani dalla formazione professionale degli operatori del settore. SIFC propone anche per questo argomento l'istituzione di un gruppo di lavoro.

Sempre a seguito di Tirrenia, ed in particolare alla sessione dedicata alla gestione chirurgica ed al monitoraggio clinico del neonato con ileo da meconio, è stata suggerita ed accettata la creazione di un gruppo di lavoro specificamente orientato a questa tematica. Il gruppo intende interagire con le chirurgie pediatriche e le patologie neonatali che hanno in carico questi neonati, con l'intento di proporre un approccio condiviso al neonato con ileo da meconio.

Un'altra positiva ricaduta del convegno di Tirrenia fa seguito alla sessione pregressuale sulle reazioni a farmaci organizzata dal gruppo adulti. Si tratta di un problema molto sentito, come ha dimostrato l'ampia partecipazione alla sessione. Anche in questo settore il gruppo adulti si impegna a proseguire nell'esplorazione delle consuetudini nei vari centri, ed a cercare di produrre un protocollo condiviso di pratica clinica.

Infine, prosegue l'impegno della SIFC per la formazione di ricercatori. Il gruppo che ha portato a termine il corso di Roma 2011-12 sarà coinvolto nel tentativo di conciliare le esigenze di ricerca dei professionisti sanitari e dei pazienti. Ne parleranno al meeting di primavera corsisti, ricercatori e rappresentanti della LIFC, cercando di proseguire un lavoro preliminare che inizierà già nei prossimi mesi.

Carlo Castellani, Verona

(carlo.castellani@ospedaleuniverona.it)

a cura di: D. Salvatore



CFDB (CYSTIC FIBROSIS DATABASE): UN NUOVO STRUMENTO PER CLINICI E RICERCATORI

<http://www.inetflow.it/cfdb>

fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus
italian cystic fibrosis research foundation

Search criteria
CFDB FINDER

Condition/Disease/Complication General class of Intervention Category of intervention Specific intervention Mode of Administration

add add add add add

Search Clear

Legenda

- Cochrane Review
- Cochrane Protocol (ongoing review)
- DARE Review
- HTA (Health Technology Assessment) Report
- NHSEED (Economic Reviews)
- published RCT
- published, non RCT
- Congress abstract
- ongoing trial

Help
About CFDB
Questions/Suggestions

Last Update: 07/12/2012 15.41.00

Related Topics

- Abnormal glucose metabolism
- ABPA
- active cycle of breathing technique
- agents which reduce gastric acidity
- Antibiotic treatment for Stenotrophomonas Maltophilia
- antibiotic treatment of early P aeruginosa
- Antibiotics for pulmonary exacerbations
- Antioxidant supplementation
- azithromycin
- Biphosphonates
- bronchodilators
- calorie supplements
- CFTR corrector - potentiator
- chest physical therapy
- chronic rhinosinusitis

All documents.

View Selected Deselect

Previous 1 2 3 4 5 6 7 8 Next

ID/AUT	Type	TI	SO
CD007336 Thornton Judith	CDSR (Cochrane Reviews) Cochrane Review	Disease modifying anti-rheumatic drugs in people with cystic fibrosis-related arthritis	Thornton Judith, Rangaraj Satyapal. Disease modifying anti-rheumatic drugs in people with cystic fibrosis-related arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2012 Issue 10 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD007336.pub3 Link Link
CD009528 Waters Valerie	CDSR (Cochrane Reviews) Cochrane Review	Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis	Waters Valerie, Ratjen Felix. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols 2011 Issue 12 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD009528 Link Link
CD005599 2012 Lee Tim WR	CDSR (Cochrane Reviews) Cochrane Review	Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease	Lee Tim WR, Southern Kevin W. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2012 Issue 10 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD005599.pub3 Link Link
CD000406 2012 Smyth Rosalind L	CDSR (Cochrane Reviews) Cochrane Review	Oral calorie supplements for cystic fibrosis	Smyth Rosalind L, Walters Sarah. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2012 Issue 10 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000406.pub3 Link Link

E' un database, di recentissima costruzione, che raccoglie e classifica gli studi sull'efficacia degli interventi clinici in FC, a partire dalle principali banche dati (Medline, Embase, Cochrane Library e registri di trial clinici). Il database include tutti gli studi (revisioni sistematiche e studi primari), terminati o in corso, senza restrizioni di anno o di lingua, suddivisi in categorie e classificati secondo un dizionario di parole chiave costruito ad hoc.

Il database è disponibile in un sito web consultabile da chiunque, senza necessità di registrazione, attraverso interrogazioni da menù a tendina (condizione patologica, interventi, ecc). Ogni interrogazione fornisce informazioni su 3 possibili livelli:

Livello 1: quanti e quali studi trattano la condizione considerata

Livello 2: quali sono i principali risultati degli studi

Livello 3: per i temi di maggiore rilevanza, una scheda riassuntiva dei principali risultati.

Questo strumento si propone di aiutare, nella valutazione della letteratura scientifica, l'utente che desideri conoscere quali interventi siano efficaci, in quali gruppi di pazienti e per quali outcomes, fino a che punto i risultati della letteratura aiutino a prendere decisioni rispetto a specifici quesiti clinici, e quali questioni restino irrisolte e meritino di essere studiate più a fondo. Il database, aggiornato mensilmente, include (Dicembre 2012) 1800 studi, così suddivisi: 79 Cochrane Reviews (63 terminate e 16 protocolli), 19 revisioni DARE, 37 report di Health Technology Assessment, 60 revisioni economiche, 1367 studi primari (666 studi randomizzati, 108 non randomizzati e 593 abstract presentati ai congressi) e 237 trials in corso. Sono presenti nel sito 50 schede tematiche riassuntive sui principali temi clinici.

Sono inoltre disponibili online:


un "Help", che illustra le procedure per le interrogazioni, anche attraverso un video

un "About" con le principali notizie sul progetto

un pulsante per inviare suggerimenti, critiche, contributi per il miglioramento del sito

Il progetto è stato finanziato dalla Fondazione Italiana per la ricerca sulla Fibrosi Cistica – Onlus, che ne ha fatto una facility a disposizione di tutti.

Cysticfibrosismedicine.com (cfmedicine.com)



Cystic Fibrosis Medicine

Articles - Medication - Meetings - PubMed - Links - History - About - Home

Cystic Fibrosis

Welcome to Cystic Fibrosis Medicine. This dedicated website on cystic fibrosis has been developed to provide clinical information on all aspects of cystic fibrosis. The site is aimed at health care professionals, individuals with cystic fibrosis and their families.

Cystic Fibrosis Medicine is run by a clinical team responsible for the care of over 500 patients with cystic fibrosis. Many of the articles are based on the Leeds Method of Management book which is published every few years. New sections are always being added and we have recently upgraded the drug database. For UK evidence based guidelines we would recommend visiting the UK CF Trust website.

Our web pages have links to national and international meetings, Pubmed searches for up to date publications, and links to dedicated sites run by charities, major organisations and specialist groups.

Our objectives are to improve the standards of care of people with cystic fibrosis and to ensure free access to clinical information. The authors welcome constructive feedback and are always happy to hear from health care professionals who wish to contribute to the development of this site.

The team at Cystic Fibrosis Medicine would like to thank our sponsor, Forest Laboratories UK LTD, for supporting the running of this site.

Copyright © cysticfibrosismedicine.com

Questo sito è stato sviluppato dal Centro Regionale di Leeds (UK) ed è in buona parte la versione online del manuale "Cystic Fibrosis in children and adults – The Leeds method of management". Utile nel quotidiano per le informazioni fornite e per alcune utility quale gli aggiornamenti dedicati di PubMed.

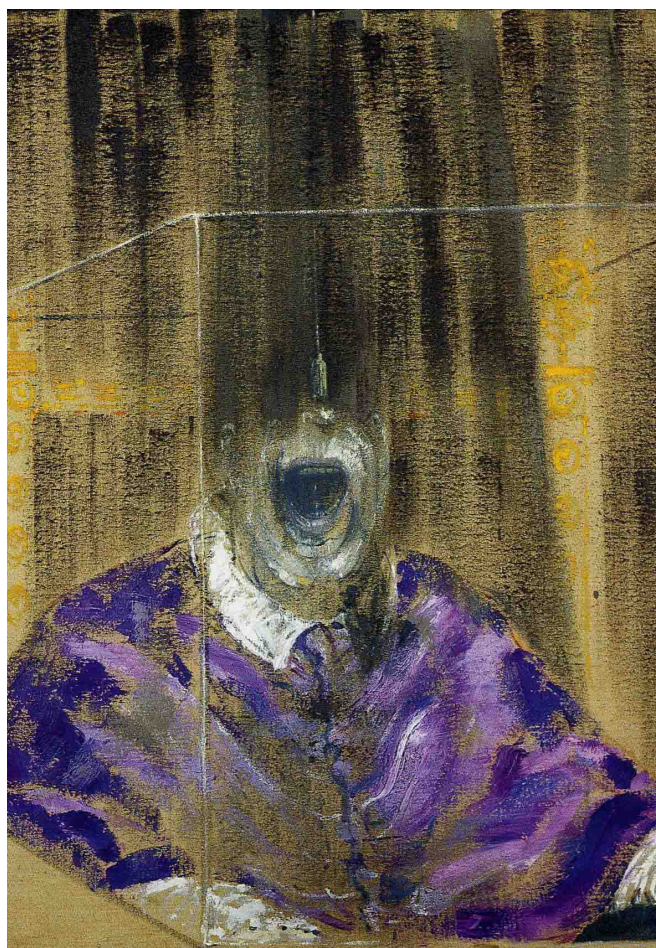


L'ARTE E IL CERVELLO: INTERSEZIONI E CORTOCIRCUITI NEL NOVECENTO

Partendo dal raffronto tra la dottrina dei colori di Newton e quella successiva di Goethe (che confuta Newton), Weiner Heisenberg fa cenno, in uno scritto del 1941, a quella che si potrebbe definire la perenne dicotomia tra la scienza e l'arte. «A questa realtà obiettiva, che si svolge secondo leggi fisse e che ci impegna anche là dove sembra essere dovuta al puro caso, sta di fronte l'altra realtà, che è importante, che significa qualche cosa per noi. In quest'altra realtà ciò che avviene non è contato, ma pesato, e i fatti non vengono spiegati, ma interpretati. Se qui si parla di rapporti significativi, si tratta di nessi nell'intimo dell'anima umana. A questa realtà, che è bensì soggettiva, ma certo non meno potente dell'altra, è rivolta la dottrina dei colori di Goethe; ogni specie d'arte si riferisce a questa realtà e ogni importante opera d'arte ci arricchisce con nuove conoscenze in questo campo» (W. Heisenberg, *Mutamenti nelle basi della scienza*, Torino, Bollati Boringhieri editore, 1978 e 2000, p. 91). Per intenderci, la "realtà obiettiva" è quella indagata dalla moderna teoria della fisica atomica.

Ma nel Novecento l'evoluzione nel campo delle neuroscienze avrebbe potuto far ricredere Heisenberg e quanti credevano ancora che i due campi fossero così separati tra loro. Certo che sembra un ritorno al passato, in quanto la teoria proposta da Semir Zeki, di cui parleremo, fa riferimento all'innata concezione di idee preformate di platonica memoria, comunque rivista alla luce delle nuove conoscenze delle neuroscienze, ed in particolare della neuro-estetica.

Se guardiamo ai volti deformati dall'angoscia, al dolore ed alla disperazione del quadro *Guernica* di Pablo Picasso del 1937 oppure alla bocca spalancata di una "testa" come quella di *Head VI* di Francis Bacon, forse però non basterebbero fiumi di parole per descrivere quell'angoscia, quello sporgersi sull'abisso che è l'anima dell'uomo.



Eppure nel XX secolo inizia una silenziosa rivoluzione nel capire l'arte in correlazione allo sviluppo delle neuroscienze. Mentre fin dal Rinascimento e proseguendo per il Seicento si era potuto essere fruitori passivi delle opere d'arte e si poteva rappresentare il cervello come fuori di noi e *sub specie artistica* (vedi M. Conese, *L'arte e il cervello: intersezioni e cortocircuiti nel Rinascimento*, Orizzonti n. 2, 2012), oggi, nel XXI secolo, «siamo arrivati a capire che il cervello non è solo un 'cronista' passivo che si limita a registrare quel che succede nel mondo esterno, bensì un partecipante attivo che usa la realtà fisica per creare il mondo che esperiamo» (L. Lumer e S. Zeki, *La bella e la bestia: arte e neuroscienze*, Gius. Laterza e Figli, Roma-Bari, 2011, p. 12). È quel che scrisse Oscar Wilde nel suo *De Profundis*: «Ho detto nel *Dorian Gray*, che i grandi delitti nel mondo accadono nell'intimo del cervello. Ma non è pure nel cervello che tutto accade? Adesso sappiamo che noi non vediamo con gli occhi, né udiamo con le orecchie. Essi sono dei canali per trasmettere con più o meno esattezza le impressioni dei sensi. È dentro il cervello che il papavero è rosso e la mela dorata e l'allodola canta». Quindi, non "vediamo con gli occhi" ma con il cervello, ed in particolare con quella sua parte identificabile con la corteccia visiva. La funzione di questa particolare zona del cervello visivo è di acquisire la conoscenza del mondo che ci circonda, mediante l'estrazione delle informazioni «essenziali, costanti del nostro universo visivo a partire da una massa di dati in continuo cambiamento» (S. Zeki, *La visione dall'interno. Arte e cervello*, Torino, Bollati Boringhieri editore, 2003 e 2007, p. 28, cfr. Capitoli 1 e 2). Secondo Zeki, l'arte visiva costituisce un'estensione del cervello visivo ed è pertanto impegnata anch'essa nell'acquisire conoscenza in un

mondo in continuo mutamento. Non a caso abbiamo parlato all'inizio della teoria dei colori. Per alcuni oggetti di conoscenza, come i colori e l'espressione dei volti, la vista (e quindi il cervello visivo) è l'unico senso a nostra disposizione. Ed il colore di una foglia è comunque, indipendentemente dalle condizioni esterne (irradiazione, temperatura) che ci porterebbero a ritenere che essa possa presentare dei colori diversi, sempre verde. L'arte visiva svolge lo stesso percorso, identifica l'essenziale, e ciò è detto nelle stesse parole degli artisti e dei loro critici, come nel caso del critico Jacques Rivière: «*Il vero scopo della pittura è rappresentare gli oggetti come sono nella realtà, non come li vediamo. Essa tende sempre a darci la loro essenza percettibile, la loro presenza, ed è per questo che le sue immagini non assomigliano alla loro apparenza, di continuo mutevole*» (cit. in S. Zeki, *op. cit.*, pp. 27-28). Da qui lo sconcerto di Platone di fronte alla pittura (ne *La Repubblica*, libro X, 598 ab), considerata come un'arte capace di rappresentare solo un particolare aspetto della realtà e non l'idea, cioè come «*forma permanente di tutta quella specie di oggetti*», come dice Schopenhauer in *Il mondo come volontà e rappresentazione*. Solo all'inizio del XX secolo, i cubisti Picasso e Braque tentarono di dare almeno all'inizio della loro avventura pittorica – molto probabilmente in modo inconscio – una connotazione “neurobiologica” all'arte, ovvero la ricerca della costanza della forma, messa in atto mediante la rappresentazione degli oggetti secondo una molteplicità di angolazioni. È ciò che si può dire del picassiano *Demoiselles d'Avignon* (1907, The Museum of Modern Art, New York).



È noto che il quadro mostra cinque prostitute in un bordello di calle Avignon, a Barcellona, situato vicino la casa dell'artista, ognuna dipinta con uno stile diverso. «*La donna all'estrema sinistra solleva una tenda rosa; il profilo duro assomiglia a quello dei dipinti egizi, mentre le due figure al centro hanno maggiore affinità con gli affreschi medioevali della Catalogna. La figura in alto a destra e quella sotto hanno volti simili a maschere, apparentemente slegati dal corpo*» (Picasso 1881-1914, Milano, Rizzoli/Skira, 2004). Fra le molte interpretazioni (ad esempio, che Picasso si rifece a delle maschere africane viste precedentemente al Trocadero di Parigi) vi è anche quella di coloro che hanno visto nei visi delle figure lo sfiguramento prodotto dalla sifilide e quindi la paura di Picasso della malattia e dell'infermità (cfr. W. Rubin, H. Seckel, J. Cousins, *Les demoiselles d'Avignon*, New York, The Museum of Modern Art, 1994). Seki, d'altro canto, evidenzia l'importanza della figura seduta in basso a destra: essa «*potrebbe essere rappresentata in posizione frontale rispetto a noi oppure essere rivolta a destra o a sinistra, o anche volgerci la schiena con la testa girata verso di noi*». Secondo il critico J. Golding «*è come se Picasso avesse camminato tutt'intorno al soggetto e avesse sintetizzato le sue impressioni in una sola*

immagine» (S. Zeki, *op. cit.*, p. 74), cioè cercando di fare ciò che il cervello visivo fa, ovvero di ordinare in una forma integrata le varie immagini che ottiene di oggetti e persone da angolazioni diverse.

Nella ricerca dell'ossatura essenziale delle forme da parte di alcuni artisti del Novecento si può tracciare un'ulteriore evoluzione tra rappresentazione artistica e specializzazione funzionale del cervello visivo, anche se molto probabilmente gli artisti non lo hanno mai fatto consapevolmente, e questo è ancora più straordinario. Per i cubisti, si può pensare come Gleizes e Metzinger, i quali hanno affermato, riferendosi alla relazione tra le linee di un quadro, che «*esso incorpora [...] la somma incommensurabile delle affinità percepite tra ciò che distinguiamo e ciò che preesiste in noi*». Secondo Zeki, l'interesse di questa asserzione consiste nel fatto che molte delle cellule della cortecia cerebrale delle aree della visione (V_1, V_2, V_3 e V_4) sono selettive per linee con un orientamento particolare e “preesistono” perché determinate geneticamente. Per inciso, tale preesistenza si sposerebbe bene con l'idea platonica o con il concetto hegeliano, sebbene oggi entrambe queste teorie sulla percezione siano state identificate «*con le registrazioni mnemoniche immagazzinate nel cervello – registrazioni a partire dalle quali esso può riconoscere e generare un illimitato numero di forme, sia vecchie che nuove*» (S. Zeki, *op. cit.*, p. 112). Le opere di Piet Mondrian possono essere usate per spiegare questa ipotesi del campo ricettivo ed egli stesso affermò che «*il cubismo non accetta le conseguenze logiche delle proprie scoperte; non sviluppa l'astrazione al suo limite ultimo, l'espressione della pura realtà [...] Per creare plasticamente una realtà pura è necessario ridurre le forme naturali ai loro elementi costanti*» che, nel caso delle forme, egli credeva portassero a linee verticali e orizzontali» (S. Zeki, *op. cit.*, p. 134). Altri artisti del Novecento hanno fatto lo stesso percorso artistico, come il *suprematista* Kazimir Malevič, oppure, tra gli altri, Ellsworth Kelly, Alexander Rodčenko, Ben Nicholson, e Theo Van Doesburg, il fondatore del movimento olandese “De Stijl” (“Lo Stile”) nel 1917 e a cui aderì lo stesso Mondrian. Come conseguenza della ricerca sulle linee, questi artisti hanno evidenziato anche un gusto particolare per quadrati e rettangoli. Si veda, ad esempio il quadro *Compositie VII (De Drie Gratiën)* che, in maniera molto ardua per il fruitore, rappresenterebbe le Tre Grazie.

È stato dimostrato che il cosiddetto “campo ricettivo”, ossia quella parte della superficie corporea che, stimolata in modo appropriato, dà luogo alla reazione di una cellula cerebrale, nel caso delle aree della visione V_1 o V_4 , grandi o piccole che

siano, sono di solito di forma quadrata o rettangolare. Confrontando i campi ricettivi delle cellule neuronali di queste aree visive e le opere di Mondrian o di Van Doesburg, appare evidente la somiglianza tra i due eventi, potendo dire che l'opera di Van Doesburg non produrrebbe nessun effetto estetico senza la presenza di queste cellule, anche se questo non equivale a dire che esse da sole sono le responsabili della produzione di tale effetto.

In sintesi, per definire meglio quanto detto prima a proposito della relazione tra arte e cervello dal Rinascimento al XX secolo, gli artisti del Novecento rappresentano non solo in maniera sempre più fine nelle loro opere una configurazione anatomica relativa alle cellule preposte alla ricezione e comprensione delle forme e del colore, ma addirittura lo stesso processo della visione e della produzione di un'opera d'arte. Ad oggi, però, se la neurobiologia della visione ha cominciato a svelare che l'arte del XX secolo e la fisiologia del cervello visivo hanno in comune alcuni processi nonché la conoscenza del mondo, non ha ancora compiuto il grande passo verso la comprensione integrale dell'opera artistica: ovvero, in parole semplici il potere di fascinazione di un'opera d'arte, la sua capacità di turbare e di sollecitare i nostri sensi fino ad arrivare a quella che è stata chiamata la "sindrome di Stendhal". Come Zeki ha suggerito, il nostro cervello (visivo) non è un semplice spettatore passivo che si limita a registrare la realtà fisica del mondo esterno, ma è piuttosto un creativo: ogni volta che "vediamo" di fatto costruiamo nella nostra testa un'opera d'arte. La "sindrome di Stendhal" fu provata dallo scrittore francese dopo una visita alla chiesa di Santa Croce a Firenze, in particolare alla cappella Niccolini, la cui cupola è affrescata con *l'Incoronazione della Vergine* e quattro *Sibille* nei pennacchi, opera di Baldassare Franceschini, detto il Volterrano (1611-89). Fu la vista delle *Sibille* a turbare Stendhal tanto da produrgli un'inquietante estasi (Cfr. Stendhal, *Roma, Napoli e Firenze. Viaggio in Italia da Milano a Reggio Calabria, Roma-Bari*, Editori Laterza, 1990, pp. 169-172).



Il turbamento esperito da Stendhal potrebbe essere dovuto all'anormale eccitazione di neuroni delle aree visive portando transitoriamente a disturbi cognitivi (percezione alterata di suoni e colori, sentimenti persecutori o di colpa e ansiosi); disturbi dell'affettività (stati depressivi, senso di inferiorità, il sentirsi inutili; o di superiorità, come euforia, esaltazione, senso



di onnipotenza) fino a crisi di panico o proiezioni somatiche dell'angoscia come tachicardia, sudorazione, cattiva respirazione (cfr. G. Magherini, *La sindrome di Stendhal. Il malessere del viaggiatore di fronte alla grandezza dell'arte*, Firenze, Ponte alle Grazie, 2003). È anche molto probabile che alla base della sindrome di Stendhal e della produzione e fruizione di un'opera d'arte vi siano i neuroni-specchio, scoperti durante studi condotti negli anni ottanta e novanta del secolo scorso dal gruppo di neuroscienziati di Parma, guidato da Giacomo Rizzolatti. I neuroni-specchio sono cellule motorie (scoperti prima nel macaco, ma la cui presenza è stata confermata anche nell'uomo) che si attivano sia durante l'esecuzione di movimenti finalizzati, sia osservando simili movimenti eseguiti da altri individui consentendoci così di immedesimarci in ciò che sta provando il soggetto di una raffigurazione artistica sino a portarci ad una imitazione dei gesti, delle azioni raffigurate (fino addirittura a immaginarli di poterli afferrare). È bene precisare che i neuroni-specchio non sono legati «in prima istanza a comportamenti di carattere imitativo, ma alla comprensione degli eventi motori altrui e con ciò dell'altrui intenzione, a partire dall'esperienza di sé», come ci ricorda Chiara Cappelletto nel suo *Neuroestetica* (Roma-Bari, Editori Laterza, 2009, p. 137). Questo è quanto accade in noi quando ammiriamo un'opera d'arte ma anche quando ci relazioniamo, nella vita di tutti i giorni, con le cose e persone attorno a noi. Ma anche, evidentemente, l'angoscia che colpisce i nostri simili in condizioni di guerra, carestia ed altre situazioni negative dal punto di vista psichico. Sono i neuroni-specchio che hanno fatto dipingere la "testa" di Bacon o la *Guernica* di Picasso? Ma è possibile che l'esperienza del dolore e dell'arte, per esteso, del mondo che ci circonda, sia dovuto solamente ad un gruppo di neuroni? In effetti, esistono gruppi di neuroni specifici per il riconoscimento dell'orientamento e del movimento delle linee, dei volti e del colore. Il parere di chi scrive è che una rappresentazione "riduzionistica" della percezione del mondo esterno e del nostro sé non riuscirà a rappresentare queste entità se non integrandole in una visione per così dire "umanistica", in cui il sentimento ed il neurone trovino un punto d'incontro. Questa appare la sfida per le neuroscienze nel secolo che viviamo.

Massimo Conese

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



"Cristiani perseguitati e persecutori"

F. Cardini, Salerno Editrice

Il Professor Franco Cardini è storico insigne, autore di successo di una bibliografia amplissima che annovera 146 volumi oltre a saggi, articoli, pubblicazioni, prefazioni, rassegne e testi divulgativi, recensioni e traduzioni. Molto noto anche come Consulente ed Elzevirista (di "Avenire", "Quotidiano Nazionale", "Il Tempo", "Il Secolo XIX", "L'Eco di Bergamo", "Liberal", "Il Mattino", "La Gazzetta del Mezzogiorno", "Il Sole-24 Ore"). Laureato all'**Università di Firenze** dove è stato allievo del professor Ernesto Sestan, è professore ordinario di Storia Medievale prima all'**Università di Firenze** e dal 2006 presso l'**Istituto Italiano di Scienze Umane**. È Fellow della **Harvard University** ed ha svolto lavoro di ricerca presso la **Fondazione Berenson** (Villa "I Tatti") di Firenze. Ha insegnato Storia medievale nell'**Università di Paris VIII - Vincennes** e nell'**Università di Alcalá de Henares**; "Italian History and Culture" presso il **Middlebury College**, Vermont, USA. È Directeur de Recherches presso l'**École des Hautes Études** di Parigi ed è stato Gastprofessor nella **Freie Universität** di Berlino. Si occupa principalmente di rapporti fra l'Europa e il mondo musulmano, con particolare riguardo ai pellegrinaggi, alle crociate e agli scambi culturali.

La recensione e la segnalazione di un saggio storico porta con sé alcuni rischi difficili da evitare, primo fra tutti quello di annoiare, seguendo una propria personalissima riflessione. Ho però letto questo libro tutto di un fiato, dopo aver ascoltato il Prof. Franco Cardini, assieme ad alcune centinaia di studenti liceali, che per due ore lo hanno seguito con grande attenzione e partecipazione, e mi sono sentito ulteriormente rincuorato nel presentarlo, dalla annotazione del prof. Cardini, che mi ha scritto: "è un libro troppo breve per essere davvero



noioso“. Dalla lezione magistrale agli studenti del Liceo devo così riportare anche una considerazione pertinente a questo saggio pubblicato nel 2011. **“Il paradosso Cristiano: una religione di pace, che pure genera dei combattenti. Chi si chiede ancor oggi come i cristiani possano essersi trasformati tra il II e V secolo, da perseguitati in persecutori, dimostra di non aver abbastanza correttamente riflettuto sulla natura complessa del cristianesimo, una religione nata dal ceppo ebraico ma evolutasi presto nel rapporto con la coltura ellenistica e i cui esponenti si sono trovati quasi inaspettatamente, nel corso di del IV secolo, a ereditare un impero e a doverlo governare...”**. Poi il prologo del suo libro il prof. Cardini lo apre con l'espressione di Tertulliano: **“non possiamo contare i martiri ”perché“ questa espressione è tornata a risuonare anche ai nostri tempi: ed è sembrata forse ancor più drammatica, per noi europei e – come si usa dire – “occidentali“, dal momento che eravamo da alcune generazioni abituati a ritenere che quella religiosa non fosse più una delle principali ragioni al mondo per le quali si potesse morire e, soprattutto, uccidere.”** – **“Gli eventi dell’ultimo trentennio circa hanno presentato invece l’allarmante ritorno di un incubo che credevamo dissolto: nuovi appelli a “guerre sante”, nuovi carnefici e nuove vittime tali anche e magari soprattutto nel nome di Dio.”** – **“...dall’ultimo quarto circa del XX secolo, abbiamo assistito a una sorta di “ritorno selvaggio di DIO” e a un riaffermarsi di nuove forme di “guerra santa”**. E’ quindi l’attualità e la necessità di una riflessione sul passato capace di spiegare il presente, che rende questo testo tanto interessante ed utile. Quando si pensa ai primi secoli del cristianesimo inevitabilmente vengono in mente immagini legate ad una narrazione mitica. Ad esempio i numerosi dipinti che hanno come soggetto il martirio dei primi cristiani o le scene di film come “Quo vadis?” e “La tunica”, la cui scena finale mostra i due protagonisti, un patrizio romano convertitosi al cristianesimo e la sua promessa sposa, avviarsi sorridenti verso il patibolo mentre alle loro spalle lo sfondo sfuma lentamente lasciando il posto all’azzurro del cielo. Secondo questa narrazione mitica l’ascesa del cristianesimo, basata su mitezza e integerrima fedeltà alla propria fede, sarebbe stato un processo pacifico ed irresistibile, ostacolato solo dalla follia omicida di qualche imperatore psicopatico. La presunta irresistibile ascesa del cristianesimo ha affascinato nel corso dei secoli anche generazioni di rivoluzionari, convinti che essa costituisse un modello di inevitabile e necessario trionfo del cambiamento culturale e sociale. Engels scrisse nel 1894 un trattato *“Sulla storia del cristianesimo primitivo”* e già nello scritto del 1891 *“Il socialismo in Germania”* aveva accostato il trionfo del socialismo a quello del cristianesimo, entrambi “inevitabili”. Anche Gramsci, autore avverso ad ogni forma di determinismo, non sfugge in un suo articolo su *“L’Ordine Nuovo”* al paragone tra gli operai dei consigli di fabbrica torinesi ed i primi cristiani nelle catacombe. Alla “leggenda rossa” sul cristianesimo delle origini si contrappone la minoritaria, ma non meno mitica, “leggenda nera” di una chiesa crudele ed intollerante *ab origine* che mette fine ad un “paganesimo” carico di valori positivi come la tolleranza verso tutte le religioni.

Al di fuori delle contrapposte mitologie, il libro *“Cristiani perseguitati e persecutori”* di Franco Cardini fornisce un’esposizione divulgativa ed al tempo stesso puntuale dei primi cinque secoli di storia del cristianesimo in un’opera scevra di intenti polemici e soprattutto al di fuori di qualunque determinismo storico. La vittoria della nuova fede cristiana, una delle tante “nuove fedi” createsi e diffuse nel mediterraneo unificato sotto il segno di Roma, non fu un fatto né “scontato”, né “necessario” (nulla, come afferma l’autore, lo è mai nella storia), ma piuttosto il frutto di scelte precise compiute da uomini in carne ed ossa. I cristiani vennero perseguitati con irregolarità dalle autorità imperiali a partire dalla seconda metà del II secolo, sino alla presa del potere da parte dell’imperatore Costantino agli inizi del IV secolo. Le persecuzioni furono originate dal fatto che la loro fede imponeva ai cristiani di astenersi da quei riti che testimoniavano la personale devozione ad una “religione civile” (il culto del potere imperiale) ed erano ritenuti necessari proprio in virtù del periodo di crisi economica, militare e politica che l’impero affrontò a partire dalla fine del II secolo. Sopravvissuti ed in qualche misura anche rafforzati dalle persecuzioni, sia pur con complesse divisioni al proprio interno, tra chi aveva spinto la propria fede sino alla ricerca del martirio e chi aveva cercato compromessi o addirittura abiurato, i cristiani costituivano al momento dell’ascesa al soglio imperiale di Costantino non più del 10-15% della popolazione dell’impero, concentrato soprattutto nelle aree urbane. E’ proprio la scelta in loro favore dell’imperatore uscito vincitore dalla battaglia di Ponte Milvio a porre le basi della cristianizzazione della società; una cristianizzazione che i suoi successori appoggiarono non solo favorendo i suoi propugnatori ma anche sostenendoli nel ricorso alla violenza o mettendo fuorilegge i culti concorrenti. Sulla scorta di queste vicende, nelle conclusioni della sua opera (dedicata ai sette monaci cistercensi martirizzati nel 1996 nel monastero algerino di Tibhirine) Cardini afferma nettamente che “Il Vangelo non solo non è stato realizzato dal cristianesimo, ma questo non si esaurisce affatto in quello”. Occorre pertanto distinguere tra fede cristiana e cristianesimo (verrebbe quasi da dire “cristianesimo realizzato”), quest’ultimo frutto di definite circostanze storiche che vanno investigate e comprese anziché esaltate o condannate. Franco Cardini si chiede all’epilogo del suo libro “Come una stessa fede religiosa possa produrre, Francesco d’Assisi e Francesco Pizarro, Thomas More o Oliver Cromwell, Teresa di Calcutta e Cotton Mather, Albert Schweizer e il reverendo Piasley, è cosa appartenente appunto alla contraddizione e al paradosso ..., al *mysterium iniquitatis*, alla croce-scandalo-e-follia. Per concludere che “è necessario ricostruire questo quadro storico a tutt’oggi troppo lacunoso e sovente negato... Non al fine di giudicare e tanto meno di condannare: ma semplicemente per comprendere. Una comprensione divenuta necessaria proprio oggi, all’alba del XXI secolo, mentre da troppe parti tornano a risuonare nell’Occidente pretestuosi appelli a nuove crociate.”

Ermanno Baldo

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



