

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriale

Opinioni

Assistenza e ricerca: il punto di vista delle persone assistite nei Centri FC

Centri a confronto

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

Saper fare

Accoglienza in ospedale del paziente con fibrosi cistica

Casi clinici

Iconografia

Bioetica

La partecipazione alla ricerca: la storia di M. e dintorni

Narrazione e Medicina

Avvicinarsi alla ventilazione assistita. Come co-costruire una pratica di cura.

Caleidoscopio

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Medicina delle evidenze

Lo *Stafilococco aureo* meticillino-resistente (MRSA) nei pazienti con fibrosi cistica: revisione della letteratura e interventi per l'eradicazione

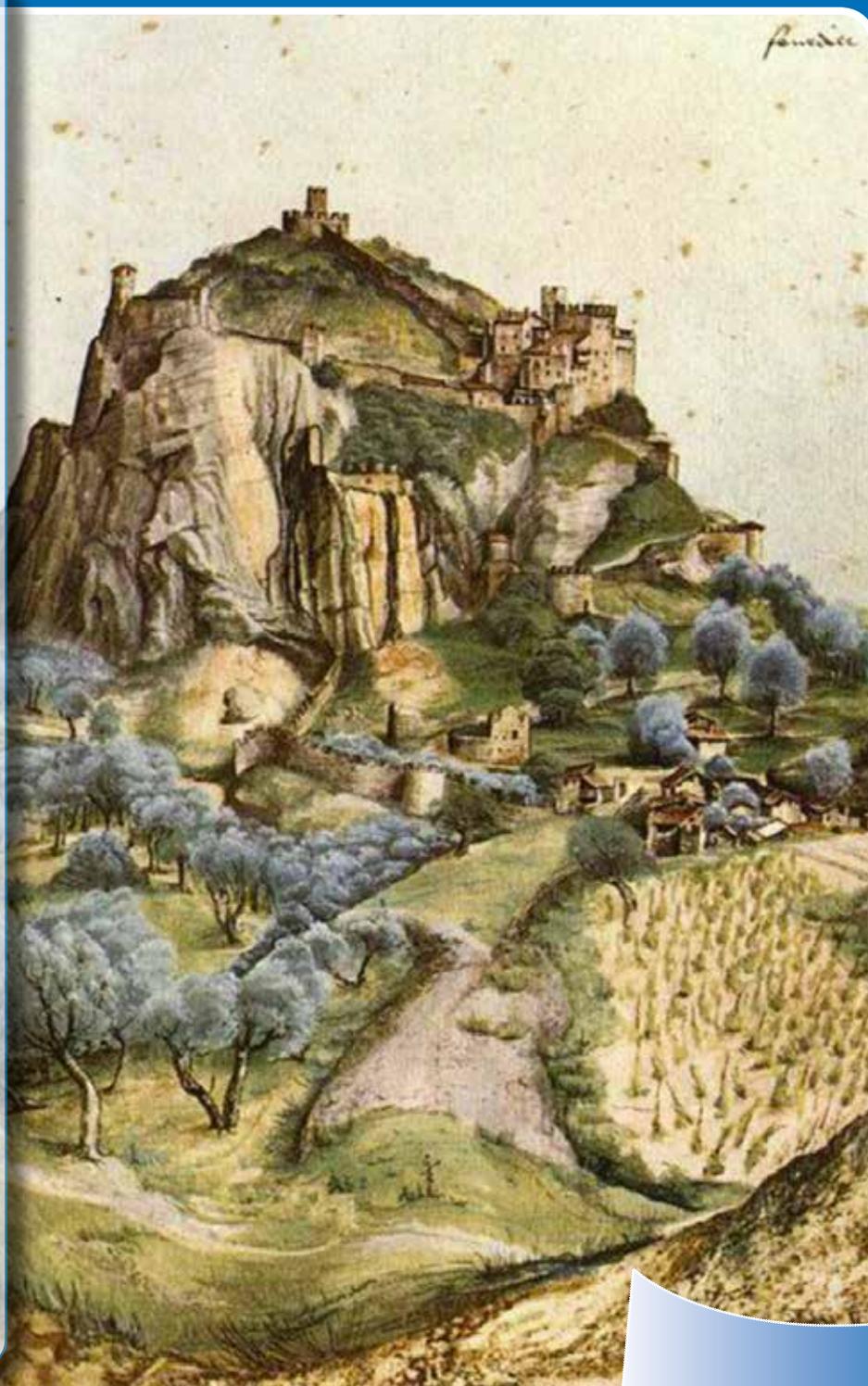
Novità dalla SIFC

WWW.FC

Medicina, cultura ed arte

Ancora sulle donne di Darwin

L'acqua e la sua anima. Le città di cura al tramonto della monarchia asburgica. Intervista allo storico Rodolfo Taiani.





Innovazione e responsabilità, al servizio del paziente

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

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

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriale Verso l'individualizzazione della cura C. Braggion, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze	Pag. 3
Opinioni A cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi Assistenza e ricerca: il punto di vista delle persone assistite nei Centri FC	Pag. 5
Centri a confronto Intermittenza e cronicità di P. aeruginosa, S. aureus meticillino-resistente ed A. xylosoxidans. Commenta i dati della tua casistica F. Majo, E. Montemitro, V. Lucidi – Roma C. Colombo, D. Costantini, L. Cariani, D. Guarnieri, D. Girelli - Milano	Pag. 7
Saper fare Accoglienza in ospedale del paziente con fibrosi cistica Maria Vittoria Di Toppa, Vincenzina Lucidi - Roma	Pag. 14
Casi clinici A cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi Caso 16	Pag. 16
Iconografia	Pag. 18
Bioetica A cura di P. Funghi La partecipazione alla ricerca: la storia di M. e dintorni Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il problema e le sue riflessioni (Dr. R. R.), sei medici (L. Minicucci, Genova – V. Lucidi, Roma – G. Magazzù, Messina – S. Quattrucci, Roma – M. Cipolli, Verona – R. Gagliardini, Ancona), due rappresentanti delle organizzazioni laiche per la fibrosi cistica (G. Borgo, FFC – M. Ricciardi, LIFC e IPaCOR), tre psicologi (C. Riso, Torino – S. Oteri, Messina – R. Nobili, Milano), 7 adulti con fibrosi cistica (Renato, Gerardo, Daniela, Lorenzo, Lodovico, Marco e Massimo) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).	Pag. 19
Narrazione e Medicina A cura di I. Lesmo Avvicinarsi alla ventilazione assistita. Come co-costruire una pratica di cura.	Pag. 34
Caleidoscopio Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura	Pag. 36
Medicina delle evidenze A cura di G. Vieni Lo Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) nei pazienti con fibrosi cistica: revisione della letteratura e interventi per l'eradicazione	Pag. 38
Novità dalla SIFC	Pag. 40
www.fc A cura di D. Salvatore	Pag. 46
Medicina, cultura ed arte Ancora sulle donne di Darwin A. Volpone, Università di Bari L'acqua e la sua anima. Le città di cura al tramonto della monarchia asburgica. Intervista allo storico Rodolfo Taiani. E. Baldo, Rovereto	Pag. 48
	Pag. 53

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direttore Editoriale

Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratclif

Mirco Ros

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Carlo Castellani

Consiglio Direttivo: Natalia Cirilli, Diletta Innocenti, Fabio Majo, Laura Minicucci, Anna Oneta, Valeria Raia, Donatello Salvatore.

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

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

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

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c., Via Varalli I - 200089 Quinto dé Stampi (MI), Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© Scientific Publications s.r.l., Milano

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





Verso l'individualizzazione della cura

Il medico specialista ha preso atto da tempo della grande variabilità fenotipica della fibrosi cistica (FC). Molto diversi possono essere infatti i profili di progressione della malattia, l'interessamento di diversi organi, i sintomi e la risposta alla terapia. Pur trattandosi di una malattia monogenica, non molto della variabilità della malattia polmonare è spiegato dalle diverse mutazioni del gene CFTR e la ricerca genetica si è indirizzata all'identificazione di altri geni, i cosiddetti "geni modificatori", che influenzerebbero, insieme all'ambiente, l'espressione fenotipica della malattia polmonare [1].

Variabile è anche la risposta ai nuovi farmaci modulatori della proteina CFTR, se si considerano gli esiti relativi alla malattia polmonare. Nel caso dei trials con ataluren e considerando una misura "non semplice" come la differenza di potenziale nasale, circa il 50-60% dei soggetti sono stati considerati "responders". I risultati del trial di fase III si sono dimostrati infatti piuttosto deludenti [2-4]. Nel caso del trial con ivacaftor, condotto nei soggetti con mutazione G551D, la variazione media del FEV₁ %pred., come valore assoluto rispetto al valore basale durante un anno di terapia, è stata del 10% pred.: questa risposta è da considerarsi buona dal punto di vista clinico, anche perché mai raggiunta negli altri RCT con i diversi farmaci applicati nella fibrosi cistica. Occorre peraltro osservare che in circa 20 soggetti trattati (25%) vi era una variazione assoluta del FEV₁ inferiore al 5% predetto; l'età, il sesso ed il valore basale di FEV₁ non influenzavano la risposta alla terapia [5]. Se invece si considera la riduzione del cloro sudorale nel gruppo trattato, questa è stata più omogenea e ben differenziata rispetto al placebo [5]. La variabilità in risposta per le misure di esito polmonari è stata tenuta ben in conto dalla Vertex, che ha arruolato circa 1000 soggetti omozigoti per la mutazione F508 del nei due trial programmati per dimostrare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di potenziatore e correttore di CFTR. La numerosità del campione renderà possibile progettare un'analisi "post hoc", allo scopo di identificare "responders" e "non responders" ed i fattori associati a queste condizioni. Di fronte a questa grande variabilità come si comporta il medico specialista della fibrosi cistica? Prescrive a tutti o quasi, allo stesso modo, dornase alfa, salina ipertonica, azitromicina, tobramicina e/o aztreonam lisina per via inalatoria, come sembrerebbero dimostrare i dati del Registro nordamericano [6]? Prescrive a tutti allo stesso modo broncodilatatori e steroidi per via inalatoria ed un programma di fisioterapia e riabilitazione con le stesse tecniche e modalità? Si chiede come migliorare l'aderenza alla terapia, richiedendo ai pazienti di fare indefinitamente tutto ciò che è stato dimostrato efficace? Per muovere verso l'individualizzazione della terapia la ricerca clinica dovrebbe definire diversi profili di malattia, caratterizzati da aspetti anatomici e funzionali peculiari della

malattia polmonare e soprattutto da un ben definito profilo prognostico. Intuitivamente il medico fa questi ragionamenti ("sta andando male", "va bene, è stabile", etc.) ma ciò non basta. Se potessimo disporre di elementi clinici per caratterizzare la malattia polmonare e la sua prognosi, dovrebbe essere possibile modulare le scelte terapeutiche, la loro intensità, considerare alcuni farmaci e non altri, sospenderne alcuni, se poco efficaci: su questa base la terapia potrebbe essere semplificata e più accettabile per il paziente.

Ho l'impressione che la ricerca per identificare dei marcatori clinici prognostici stenti ad introdurre novità significative e si sia arenata. Anche in un contesto ben definito, come quello della fase "end-stage" della malattia polmonare e della decisione per il trapianto, se si considera la mortalità entro 2 anni, sia il FEV₁ che uno score composto di diverse variabili hanno un alto valore predittivo negativo (98%) ma un basso valore predittivo positivo (30%): in altre parole, entrambi sono in grado di predire chi ha una sopravvivenza superiore ai 2 anni, ma non di predire chi avrà alta probabilità di morire entro 2 anni [7]. Anche in questo caso si tratta di saper leggere nella variabilità tra soggetti ipotizzando una composizione di parametri che riflettano il contesto di una ben definita fase di malattia ed alcuni parametri "storici" funzionali o anatomici di evoluzione della malattia polmonare. C'è da chiedersi se sono adatti a questo scopo i metodi statistici di regressione logistica univariata e multivariata. In altre patologie, come vedremo più avanti, si preferisce l'analisi di "clusters" ed altri metodi per descrivere diversi "fenotipi" con un profilo prognostico più definito.

Per alcune malattie multigeniche, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e l'asma, è sfumato l'entusiasmo derivato dalla definizione del genoma umano e che l'identificazione delle basi genetiche delle due malattie potesse contribuire a definire la loro patogenesi e perciò la terapia. BPCO ed asma hanno entrambe una grande variabilità di espressione clinica e di prognosi, tanto che si è parlato di "sindromi". Come per la FC, anche in questi casi il valore di FEV₁, come singolo ed isolato parametro, non contribuisce a descrivere la complessità della malattia in gioco. La ricerca clinica per BPCO ed asma sta attualmente muovendosi a definire i diversi "fenotipi" di malattia, che dovrebbero servire a definire meglio la risposta alla terapia e la prognosi per i singoli individui, ma anche a progettare la ricerca clinica, perché le sue innovazioni siano meglio applicabili nella realtà clinica [8-11].

La seguente definizione di "fenotipo" può essere utile sia a scopo clinico che per la progettazione della ricerca: "una singola o una combinazione di caratteristiche della malattia, che serva a descrivere le differenze tra gli individui affetti, in quanto associate ad importanti misure di esito, come i sintomi, le esacerbazioni, la risposta alla terapia, la

progressione della malattia o la mortalità" [8]. In altre parole, un preciso "fenotipo" dovrebbe avere un reale valore predittivo. Identificare, ad esempio, gruppi d'individui con un comune profilo di risposta alla terapia, è di per sé utile agli individui stessi per le decisioni terapeutiche e potrebbe essere utile anche per identificare i meccanismi specifici di malattia. Un esempio di contributo di ricerca clinica nella BPCO viene dal tentativo di quantificare con la TAC del torace le diverse modalità di interessamento polmonare dell'enfisema e di correlarle ad altri dati funzionali e sintomi come la dispnea o la qualità di vita [12]. L'interesse per la TAC del torace è cresciuto anche tra gli specialisti di FC: il danno anatomico potrebbe avere in un gruppo di soggetti alcuni aspetti prevalenti ("fenotipo" anatomico), da correlare alla progressione della malattia, in termini di declino funzionale o numero di esacerbazioni o di prognosi.

Questi diversi "fenotipi" di malattia potrebbero rappresentare anche la base per un'ulteriore applicazione delle scienze biologiche "omiche", come la genomica, la proteomica e la metabolomica.

Per identificare i candidati "fenotipi" si sono dimostrati utili metodi statistici come la "cluster analysis" e la "factor analysis" [8, 11]. E' possibile che la "rarietà" della FC rappresenti un ostacolo all'esplorazione con questi metodi ma forse ciò potrebbe essere superato dall'uso di grandi database, come i registri di patologia, se la raccolta di dati clinici è orientata anche a precisi aspetti ed è omogenea ed accurata. Un'altra possibilità è già fattibile anche per la FC: l'analisi "post hoc" di trial farmacologici prospettici, ben disegnati e controllati con

placebo in soggetti con variabilità nella severità e nei sintomi può rappresentare un'area fertile per condurre un'analisi sui "responders" e "non responders" alla terapia applicata. Bisognerebbe però "spingere" le case farmaceutiche a fare questo tipo di analisi!

Questa riflessione sulla variabilità dovrebbe aiutare il medico nelle decisioni quotidiane e nella ricerca. Può essere utile una fase preliminare di esplorazione della letteratura FC con lo scopo di "guardare" meglio dentro la malattia e le sue diverse espressioni, per far emergere dati poco valorizzati e spunti di ricerca innovativa. Con questo orientamento dovrebbe procedere la nuova rubrica di Orizzonti FC "*Caleidoscopio*": ci proponiamo di presentare per ogni numero 2 articoli della letteratura, che saranno commentati da un clinico e da un metodologo della ricerca. Il primo farà una sintesi della ricerca (obiettivi, metodologia, risultati) ed utilizzerà una figura o una tabella dell'articolo per far emergere potenziali "fenotipi", diversi profili prognostici, o "responders" e "non responders" ad una terapia. Il secondo commenterà l'appropriatezza del disegno dello studio e dei metodi statistici impiegati e come dovrebbe essere possibile superare i limiti identificati. Questi spunti dovrebbero far riflettere il medico: di fronte al caleidoscopio della realtà clinica come trovare la "bussola" per orientare il lavoro d'inquadramento dei problemi e di proposta di possibili soluzioni terapeutiche? Da ciò dovrebbe scaturire anche la ricerca clinica.

Cesare Braggion

Riferimenti bibliografici

1. Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1214:57-69
2. Kerem E, Hirawat S, Armoni S et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008; 372:719-27
3. Sermet-Gaudelus I, De Boeck K, Casimir GJ et al. Ataluren (PTC124) induces Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1262-72
4. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011; 38:59-69
5. 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; 365:1663-72
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2012 Annual Data Report, Bethesda, Maryland (www.cff.org)
7. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1550-55
8. Han MK, Augusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598-604
9. Boudier A, Curjuric I, Basagan X et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:550-60
10. Spycher BD, Silverman M, Pescatore AM et al. Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:1058-67
11. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:627-34
12. Castaldi PJ, Estepar RSE, Mendoza CS et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema pattern are associated with physiology and function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1083-90

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



ASSISTENZA E RICERCA: IL PUNTO DI VISTA DELLE PERSONE ASSISTITE NEI CENTRI FC

Cosa rappresenta la ricerca scientifica e come si rapporta ad essa un paziente affetto da una malattia cronica? Il modo migliore per comprenderlo e' sicuramente chiederlo ai diretti interessati, pertanto Manuela Goia ha posto una decina di domande a due giovani adulti, Francesco (F) e Paolo (P) che hanno espresso quanto segue (i due nomi sono di fantasia).

1. In linea generale come affronti una novità? (qualsiasi campo)

F: Generalmente quando devo affrontare una novità, provo entusiasmo e curiosità misti a timore poiché non so cosa mi aspetta e come potrei reagire.

P: Con curiosità, entusiasmo ed interesse cercando di comprenderne il senso.

2. Come pensi che la ricerca possa aver influito sulla tua quotidianità?

F: La ricerca scientifica ha influito molto sulla mia quotidianità. Ha migliorato la mia qualità di vita con nuovi farmaci e terapie che mi hanno permesso di condurre una vita non normale, ma dignitosa, per vent'anni.

P: Con miglioramenti riguardanti la mia salute e la qualità della mia vita.

3. Se sei interessato alla ricerca, come ti informi?

F: Quando sono interessato alla ricerca, di solito, mi informo su internet. Qualche volta anche tramite riviste o televisione.

P: Cercando su internet, parlando con i miei medici e i miei genitori.

4. Quali sono le tue speranze riguardo alla ricerca scientifica?

F: Io ho molta fiducia nella ricerca scientifica, in primo luogo perché senza di essa io avrei fatto una vita peggiore di quella che è stata, anche se io mi ritengo un fortunato poiché non sono mai stato veramente male. Inoltre penso che senza la ricerca, in qualsiasi ambito, non ci sarebbe un futuro per nessuno.

P: Che guarisca del tutto la malattia.

5. Come può un paziente partecipare attivamente alla ricerca?

F: Penso che un paziente possa partecipare attivamente alla ricerca scientifica esprimendo, ad esempio, la propria opinione riguardo a farmaci o terapie nuove, raccontando le proprie esperienze e accettando, se possibile, di partecipare

a studi clinici. Credo inoltre che la partecipazione attiva alla ricerca da parte dei pazienti sia fondamentale, poiché secondo me non deve essere qualcosa di esterno che si subisce o si accetta passivamente ma qualcosa in cui bisogna essere tutti coinvolti.

P: Esprimendo le proprie impressioni sull'efficacia delle cure prescritte, dando indicazioni sulle proprie necessità e priorità e, infine, partecipando a protocolli di studi clinici.

6. Partecipi/hai partecipato a studi clinici?

F: Sì, ho partecipato a diversi studi clinici, soprattutto per testare nuovi medicinali e macchinari.

P: Sì, attualmente sto partecipando a uno studio, così come l'ho fatto in passato.

7. Pensi che per un paziente sia necessario informarsi sugli sviluppi della ricerca scientifica autonomamente o confrontandosi con i medici del centro?

F: Penso che vada bene che un paziente si informi autonomamente sugli sviluppi della ricerca scientifica e che il confronto con i medici sia utile quando si hanno dei dubbi da chiarire o ulteriori curiosità in merito all'argomento oggetto di interesse.

P: Sono entrambe importanti.

8. Quali possono essere i compiti di SIFC, LIFC, FFC?

F: I compiti di SIFC, LIFC e FFC, oltre che finanziare ed incentivare la ricerca, devono essere quelli di fornire assistenza ai pazienti e alle loro famiglie e di informare riguardo ai progressi delle sperimentazioni.

P: Fare ciascuno la propria parte, se possibile collaborando, per aiutare i malati a stare bene e per trovare una soluzione definitiva.

9. Pensi che i pazienti facciano sentire la propria voce?

F: Penso che i pazienti facciano sentire abbastanza la loro voce, anche se medici e ricercatori potrebbero fare qualcosa in più per ascoltarli.

P: Penso di sì, parlando con i medici e attraverso l'Associazione.

10. Tu percepisci l'esigenza di farti sentire?

F: Adesso non sento più l'esigenza di farmi sentire, perché ho risolto gran parte dei miei problemi di salute. In passato però ho sentito spesso l'esigenza di far sentire la mia opinione o di dire cosa non mi andava bene.

P: Sì, anche se, per il momento, non partecipo ancora attivamente nell'Associazione.

Francesco e Paolo dimostrano un approccio positivo alle novità in genere con qualche differenza probabilmente correlata al proprio vissuto e personalità.

La ricerca scientifica ha contribuito al miglioramento della loro qualità di vita e pertanto sono interessati agli studi clinici per poter partecipare

attivamente manifestando le proprie esperienze e necessità. Emerge che il primo canale di informazione è internet, questo deve farci pensare alla necessità sempre maggiore della presenza sul web di materiale scientifico qualitativamente valido che sia facilmente fruibile dai pazienti e famigliari.

Tutti e due sottolineano l'importanza delle associazioni nel loro ruolo di assistenza, informazione e collaborazione con le famiglie. Nelle loro risposte si percepisce costante, così come naturale, la sensazione di attesa e desiderio che si trovi "la guarigione dalla malattia", la "soluzione definitiva", "la risoluzione dei propri problemi di salute" che si può ottenere soltanto con la collaborazione e l'unione di intenti tra i diretti interessati, chi li cura e chi li accompagna.

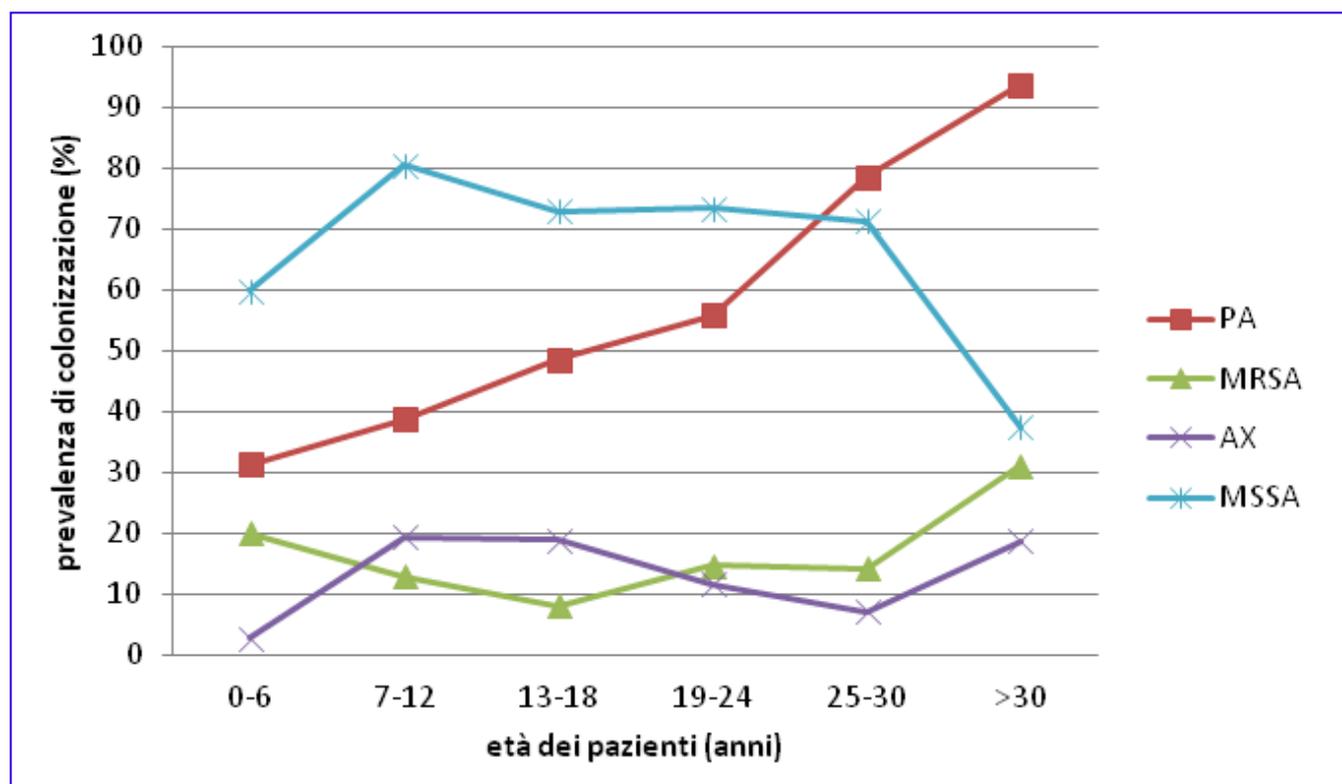
Considera chi nella tua casistica ha almeno 4 colture espettorato/anno nel 2010 o 2011 o 2012 e suddividila nelle seguenti fasce di età: 0-6 anni, 6-12 anni, 12-18 anni, 18-24 anni, 24-30 anni, > 30 anni, indicandone la numerosità. Considera che l'intermittenza e la cronicità di presenza di un battere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

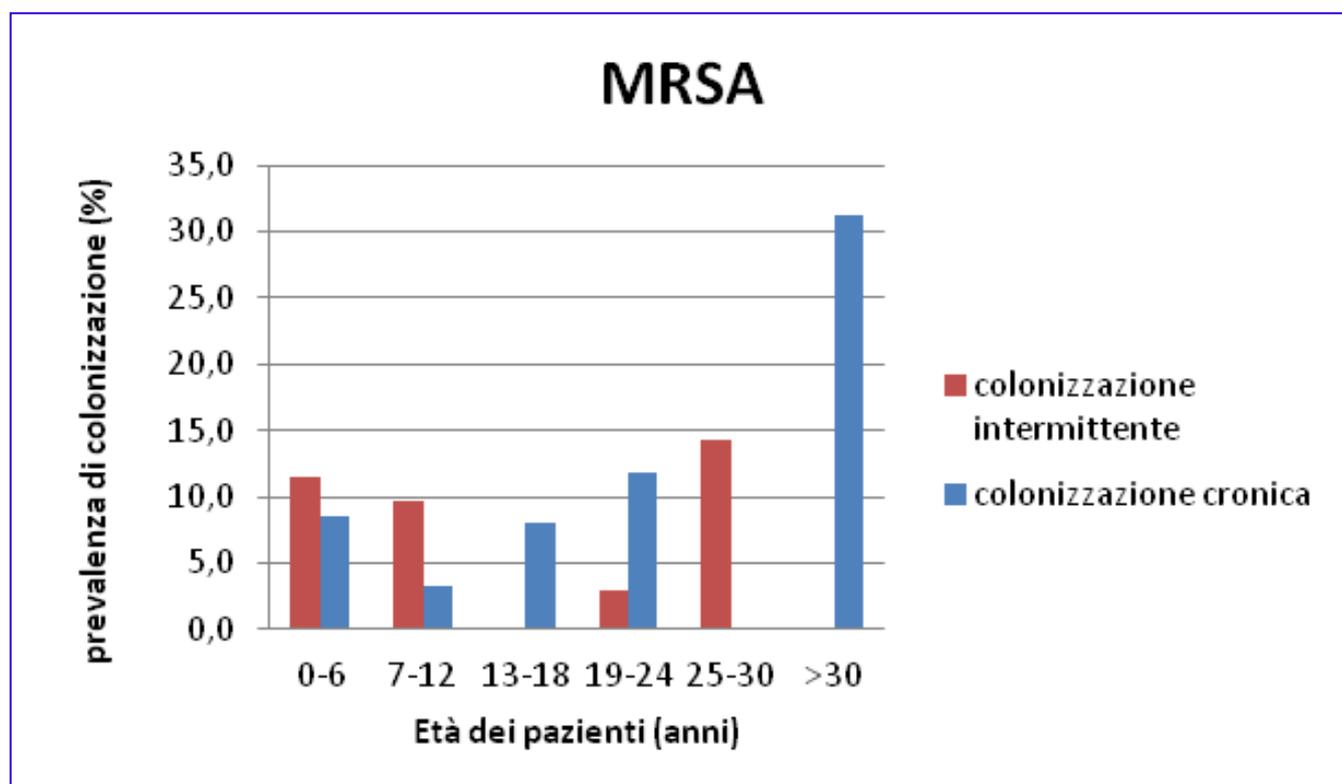
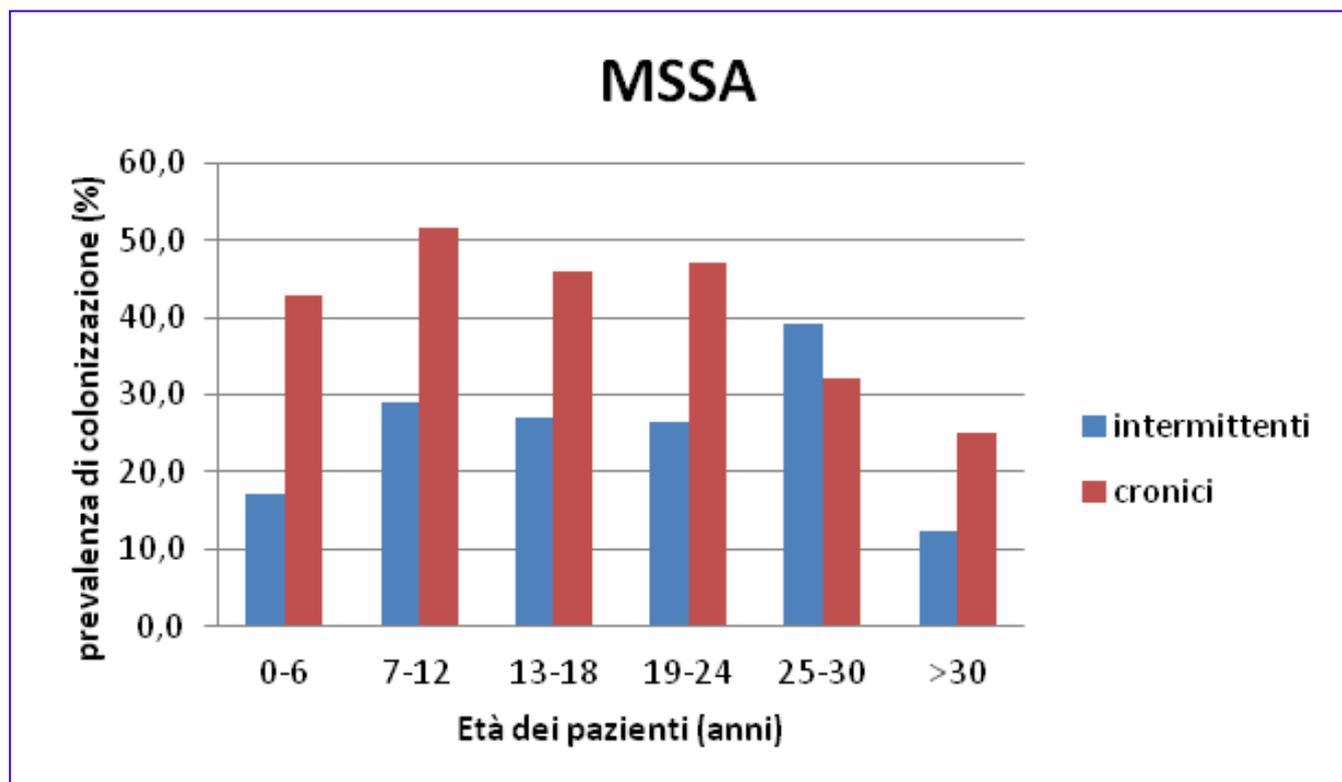
La fibrosi cistica (FC) è caratterizzata da infezione cronica delle vie respiratorie con episodi intermittenti di riacutizzazioni respiratorie. La microbiologia della FC si basa da molti decenni su tecniche colturali su terreni selettivi in grado di favorire la crescita e quindi l'identificazione di batteri e funghi. Lo *Staphylococcus aureus* (MSSA) nelle prime epoche di vita e successivamente lo *Pseudomonas aeruginosa* (PA) sono i germi prevalentemente identificati (1). Più recentemente altri patogeni che generalmente non vengono identificati nella popolazione generale, tra cui *Alcaligenes xylosoxidans* (AX), *Stenotrophomonas maltophilia* (STM), *Achromobacter* spp., micobatteri non-tubercolari, sono stati associati ad una peggiore evoluzione della patologia polmonare in FC (2). Inoltre, riveste un ruolo di rilievo l'aumentata prevalenza di colonizzazione da germi multi-resistenti, spesso associati a peggioramento della prognosi, come nel caso del methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (3).

Presso l'UOC Fibrosi Cistica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, che segue oltre 500 pazienti di cui 269 in follow-up costante con più di 4 rilevazioni colturali/anno, abbiamo effettuato un'analisi di prevalenza della colonizzazione respiratoria intermittente e cronica da MSSA, MRSA, PA e AX nei pazienti affetti da FC nell'anno 2012.

Età (anni)	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	>30
N°	51	45	49	46	38	31

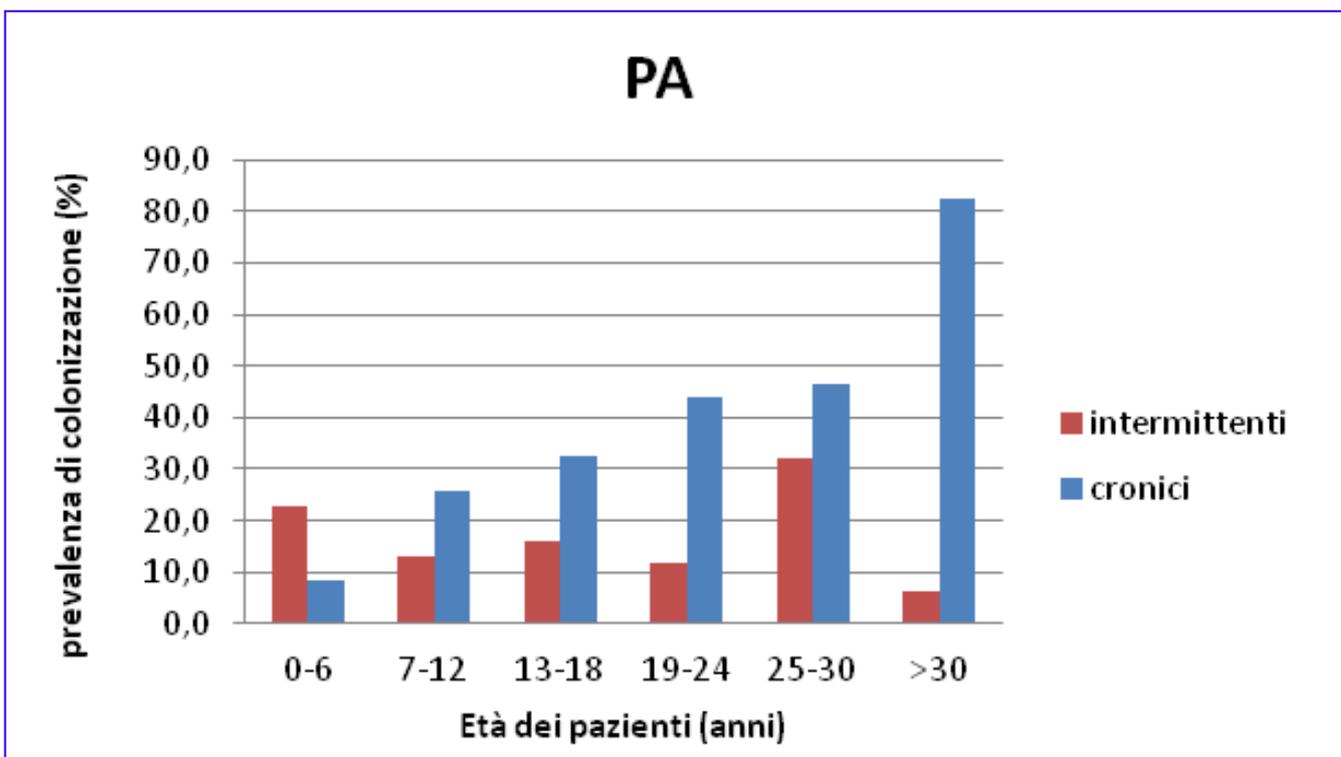
Nella tabella (in alto) riportiamo il numero di pazienti affetti da FC con più di 4 esami colturali nel 2012 divisi per fasce di età. Nel grafico (in basso) si evidenzia l'andamento della prevalenza dei singoli germi (intesa come presenza del germe anche in un solo campione nell'anno) nelle diverse fasce d'età.



Stafilococco aureo meticillino-sensibile (MSSA) e meticillino-resistente (MRSA)

Dai due grafici si osserva una prevalenza piuttosto alta di infezione da MSSA (in alto) nelle prime epoche della vita con una successiva riduzione in età adulta quando aumenta la prevalenza di infezione da altri germi. Al contrario la prevalenza di infezione da MRSA (in basso) è piuttosto bassa in età pediatrica mentre diventa più frequente in età adulta. Tali dati sono sovrapponibili a quelli tratti dall'ultimo Registro Nordamericano (4). Al momento osserviamo una politica di segregazione per i pazienti affetti da MRSA mentre non sono ancora disponibili schemi precisi di eradicazione/trattamento.

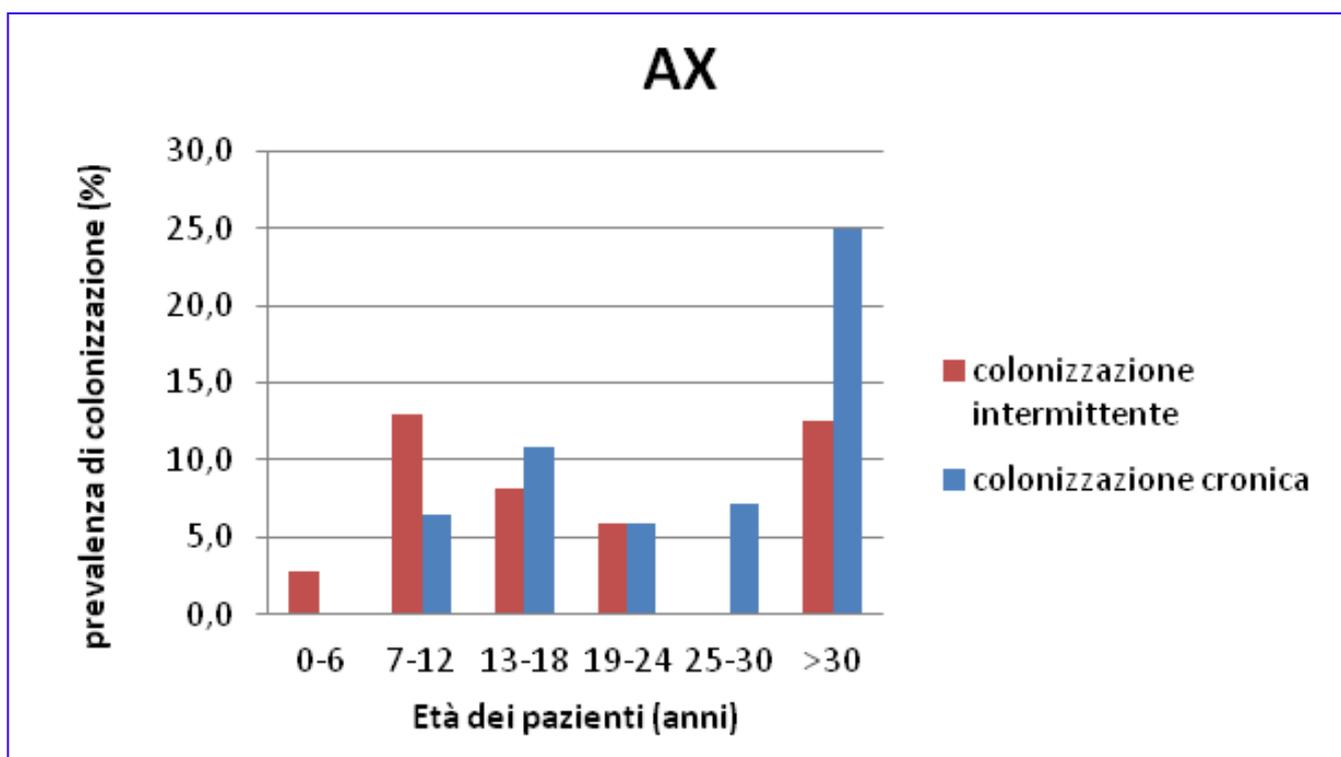
Pseudomonas aeruginosa (PA)



La colonizzazione da PA è una delle più comuni in FC, rappresentandone quasi un tratto caratteristico (5). L'infezione cronica da PA è spesso preceduta da una fase di colonizzazione intermittente, dove un riscontro precoce e un trattamento tempestivo possono ritardare o addirittura evitare l'insorgenza di una colonizzazione cronica (6). Nel tempo sono stati sperimentati diversi protocolli di eradicazione con diverse molecole (7) e per diversa durata (8), senza mai riscontrare differenze significative tra i protocolli.

Nel nostro Centro rispettiamo una rigorosa sorveglianza microbiologica con almeno 4 esami colturali/anno. I pazienti con colonizzazione intermittente o cronica sono segregati rispetto ai non colonizzati ed eseguiamo una terapia eradicante con ciprofloxacina per os per 14-21 giorni e tobramicina o colimicina inalatoria per 12 mesi. Anche per PA i nostri dati sono compatibili con quelli presenti nel Registro Nordamericano (4).

Alcaligenes xylooxidans



L'Alcaligenes xylosoxidans, noto anche come *Achromobacter xylosoxidans* è un germe emergente che svolge un ruolo ancora non del tutto chiaro nell'evoluzione del danno polmonare in FC (9). È comunemente noto che questo germe sia particolarmente diffuso negli ambienti ospedalieri e che sia molto comune la trasmissione orizzontale (10). I dati nel nostro Centro mostrano un progressivo aumento della prevalenza di colonizzazione cronica da AX in relazione all'età. Tale dato, tuttavia, potrebbe probabilmente rappresentare un epifenomeno in un gruppo di pazienti in condizioni cliniche più severe.

Riferimenti bibliografici

1. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:29–70
2. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:299–323
3. Dasenbrook EC. Update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(6):437-41
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. ©2013 Cystic Fibrosis Foundation
5. Döring G, Hoiby N; Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3(2):67-91
6. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibros* 2003; 2:29–34
7. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cystic Fibros* 2013; 12(1):29-34
8. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010; 65(4):286-91
9. Traglia GM, Almuzara M, Merkier AK, Adams C, Galanternik L, Vay C, Centrón D, Ramírez MS. *Achromobacter xylosoxidans*: an emerging pathogen carrying different elements involved in horizontal genetic transfer. *Curr Microbiol* 2012; 65(6):673-8
10. Amoureux L, Bador J, Fardeheb S, Mabille C, Couchot C, Massip C, Salignon AL, Berlie G, Varin V, Neuwirth C. Detection of *Achromobacter xylosoxidans* in hospital, domestic, and outdoor environmental samples and comparison with human clinical isolates. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79(23):7142-9

Fabio Majo, Enza Montemitto, Vincenzina Lucidi

Roma, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

(fabio.majo@opbg.net)

Al 31/12/2012 presso il Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia situato presso la Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano risultano in regolare follow-up 764 pazienti con FC in un range di età compreso tra meno di 1 mese e 72 anni.

Abbiamo analizzato per l'anno 2012 la prevalenza dei principali germi presenti nelle colture delle secrezioni delle basse vie aeree. In quell'anno, il CRRFC seguiva 530 pazienti di età media pari a 13 anni (range 1 mese – 50 anni), mentre la sezione adulti aveva in carico 234 soggetti (79% dei quali con più di 30 anni). Per questo studio epidemiologico abbiamo considerato solo i pazienti con almeno 4 colture nell'anno, ovvero 380 pazienti distribuiti nelle diverse fasce di età come descritto nella Tabella 1.

Tabella 1: distribuzione nelle diverse fasce di età dei 380 pazienti analizzati

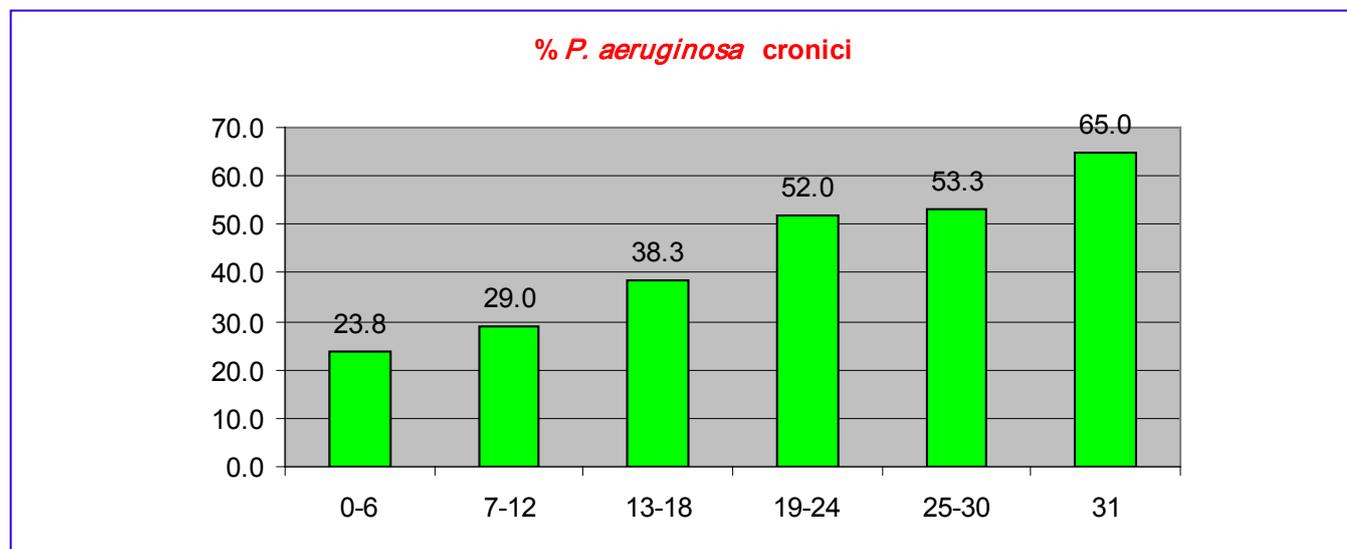
Fasce d'età (anni)	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30	> 30
N°	63	58	60	54	45	100

P. aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa (PA) rappresenta il patogeno principale nella Fibrosi Cistica ed è responsabile del progressivo declino della funzionalità respiratoria negli anni. Presso il nostro centro da diversi anni è in atto la segregazione dei pazienti colonizzati da PA e notevole impegno viene profuso nel perseguire la diagnosi precoce della prima infezione (1). Questo avviene mediante l'uso routinario di aspirato nasofaringeo profondo nei pazienti che non sono in grado di espettorare. Nella Figura 1 è rappresentata la prevalenza dei pazienti con infezione cronica da PA distribuita per età. Nell'età pediatrica fino ai 13 anni si nota una frequenza inferiore al 30%, con un progressivo e graduale incremento nelle successive fasce di età fino al 65 % nell'età adulta.

Tali dati sono in linea con quelli del Registro Americano della CF Foundation relativi allo stesso anno 2012 (2), ma la prevalenza di infezione cronica da PA da noi riscontrata in età pediatrica risulta superiore a quella di altri centri FC italiani. Questa discrepanza può essere attribuita al fatto che presso il nostro centro in età pediatrica viene utilizzato routinariamente un diverso metodo di campionamento, l'aspirato nasofaringeo (3).

Figura 1. Percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da *P.aeruginosa* divisi per fasce di età nel 2012

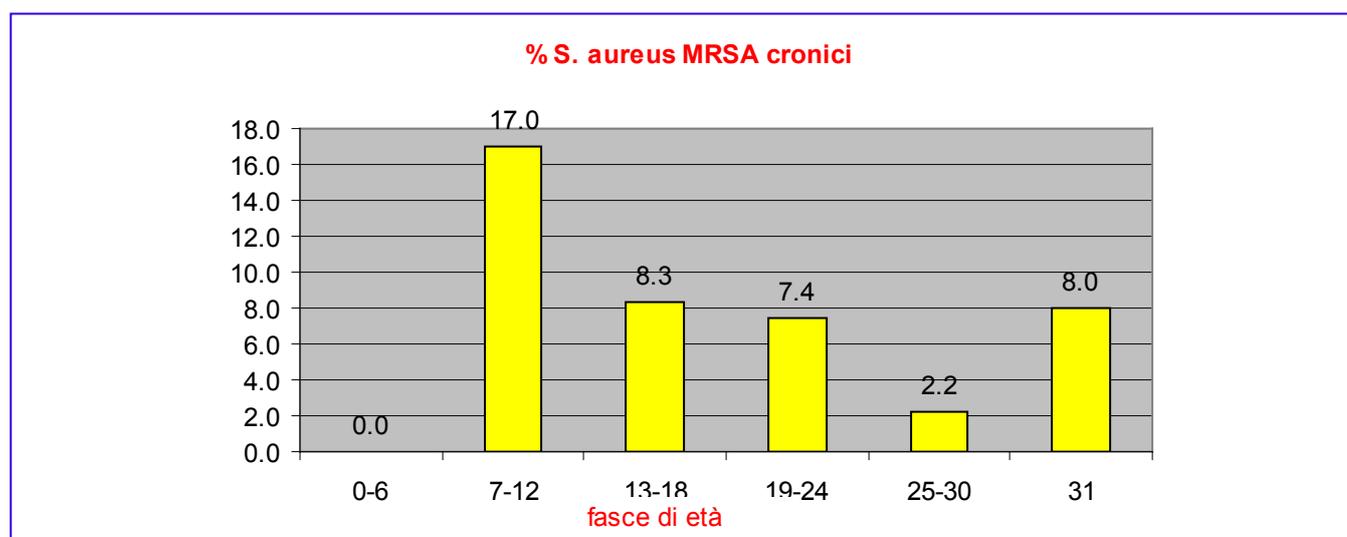


Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA)

Nessun paziente presenta infezione cronica da MRSA sotto i 6 anni di vita e nelle fasce di età successive varia tra il 2% e l'8% ad esclusione del gruppo di età 7-12 anni in cui si osserva un picco del 17% non facilmente esplicabile. Tale picco è stato anche osservato nella casistica del centro di Verona. Resta da chiarire se la frequentazione di un ambiente scolastico con maggior numero di contatti sociali possa rappresentare un fattore di rischio per questo gruppo di età.

Presso il nostro centro, come per PA, i pazienti colonizzati da MRSA vengono segregati, mentre nessun protocollo di eradicazione era previsto fino al 2012 (4). Tuttavia nel corso del 2013 si è iniziato un trattamento eradicante per i pazienti di età superiore ai 4 anni con prima infezione da MRSA. La prevalenza di MRSA risulta nel nostro centro notevolmente inferiore a quella riportata dal Registro Americano dove è descritta una frequenza del 10% già dai primi anni di vita e una frequenza intorno al 30% in età adulta (5).

Figura 2: Percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da MRSA divisi per fasce di età nel 2012



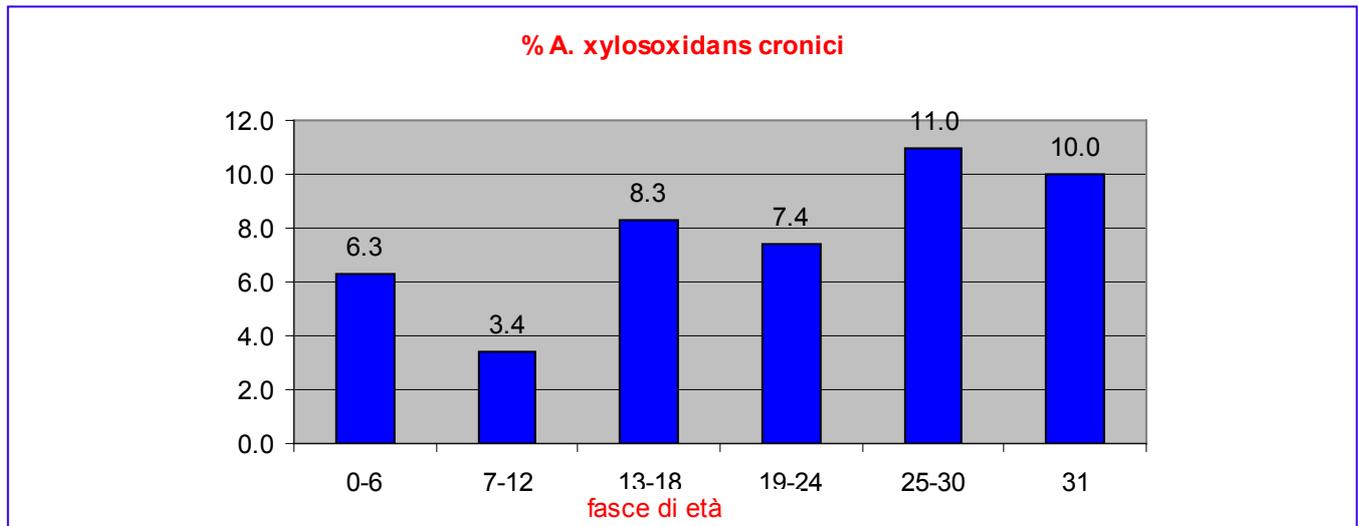
Achromobacter xylosoxidans (AX)

La frequenza di colonizzazione cronica da AX oscilla nel nostro centro tra il 3,4% e l'11%, con maggiore prevalenza nell'età adulta e con una media pari al 7%, valore simile a quello riportato dal Registro americano del 2012.

Come per PA e MRSA presso il centro è prevista la segregazione dei pazienti cronici, ma ad ora, non essendoci evidenze certe

della sua patogenicità non è previsto nessun trattamento eradicante (6).

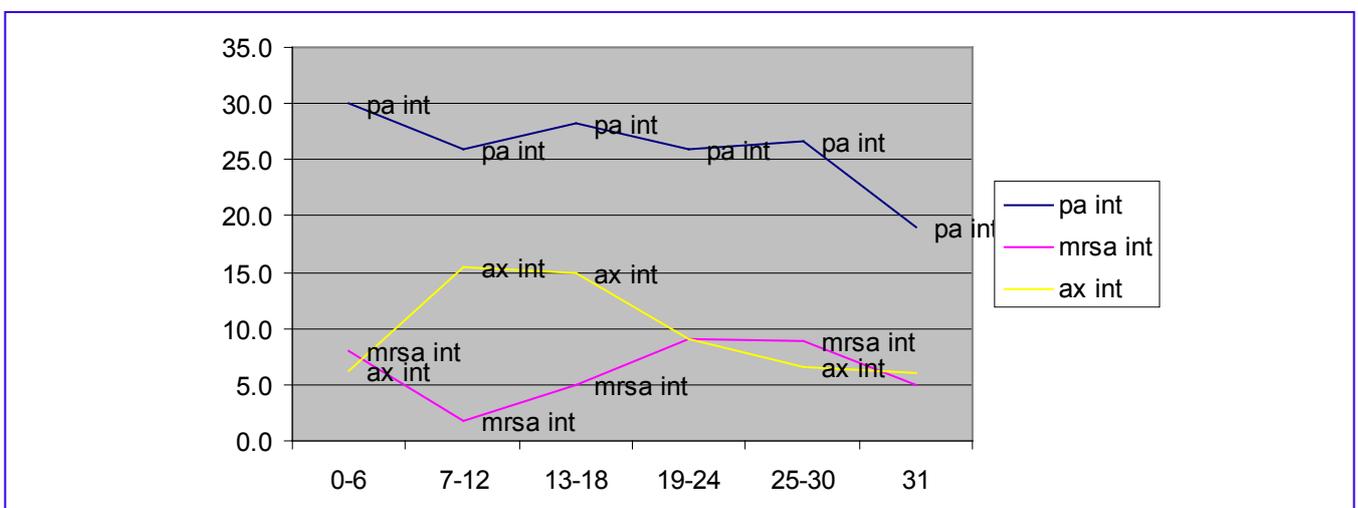
Figura 3: Percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da *A. xylosoxidans* (AX) divisi per fasce di età nel 2012



Infezioni Intermittenti

La prevalenza di PA intermittente, oscilla tra il 25% e il 30% in tutte le fasce di età, anche nei primi anni di vita. Dopo i 30 anni la frequenza di colonizzazione intermittente scende sotto il 19%, in quanto il 65% dei pazienti in età adulta risulta con infezione cronica da PA.

Figura 4: Percentuale di pazienti con colonizzazione intermittente da *P. aeruginosa* (PA), MRSA, *A. xylosoxidans* divisi per fasce di età nel 2012



Conclusioni:

Possiamo affermare che i nostri dati di prevalenza microbiologica sono sovrapponibili a quelli della letteratura (2), mentre si osserva una maggior prevalenza di pazienti colonizzati cronicamente da PA nei primi anni di vita rispetto ad altri centri FC italiani. Si sottolinea che presso il nostro centro si pratica la segregazione dei pazienti con PA, con AX, con MRSA e con *Burkholderia cepacia* complex, e si utilizza la terapia eradicante anti-pseudomonas da più di 10 anni. Nonostante tale prassi assistenziale sia in regime ambulatoriale che di ricovero, si assiste ad un'elevata prevalenza di pazienti colonizzati cronicamente da PA in epoca precoce. Questo fa supporre che possano essere in causa altri fattori, ad esempio una diversa modalità di campionamento del materiale. Infatti è ben noto che la sensibilità dei campioni prelevati dalle alte vie respiratorie mediante tampone orofaringeo è molto variabile (da 35.7% al 71% per PA) come suggerito da A. Bush (7), pertanto abbiamo ritenuto finora più attendibile ricorrere all'aspirato nasofaringeo profondo in quanto dotato di una migliore specificità (8). Stiamo attualmente valutando le informazioni che possiamo ottenere dal campionamento dell'aspirato nasofaringeo e del tampone faringeo eseguiti in doppio per valutarne sensibilità e specificità.

Per quanto riguarda l'infezione cronica da AX, sembra che in questi ultimi anni ci sia un aumento della prevalenza di questo microrganismo; infatti dalla letteratura emerge che vi è un aumento graduale nel tempo del numero di pazienti FC colonizzati

dal 2% nel 1980 al 11% nel 2011 (9). La prevalenza di AX nei diversi centri Europei risulta molto variabile (2,3-17,9%); come descritto anche da Amoreaux (10), che riporta una prevalenza del 13,9% nel centro di Dijon, Burgundy (Francia), valore molto maggiore rispetto al 4,4% segnalato dal registro francese nell'anno 2010, sottolineando il problema della difficile identificazione del germe AX rispetto ad altri germi Gram- negativi non fermentanti (11).

Riferimenti bibliografici

1. Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database System Rev* 2006; (1):CD 004197
2. Cystic fibrosis Foundation. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2012 annual data report*. Maryland: Bethesda; 2012
3. Taylor L, Corey M, Ratjen F. Comparison of throat swabs and nasopharyngeal suction specimens in non sputum producing patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:839-843
4. Lo DKH, Hurley MN, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD009650
5. Goss CH, Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA IN cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10:298-306
6. Wang M, Ridderberg W, Høiby N, Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12:638-43
7. Ahmed B, Davies JC, Bush A. *Arch Dis Child Educ Pract* 2013, December 12, 1-8
8. Rosenfeld M, Emerson J, Ramsey B, Wagener J. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:321-328
9. Hauser A, McColley A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clinical Mic Reviews*, Jan 2011, 29-70
10. Amoureux L, Bador J, Neuwirth C. Epidemiology of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: First French data. *J Cyst Fibros* 2013; 12:170-176
11. Spilker T, Vandamme P, LiPuma JJ. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12:298-301

Carla Colombo, Diana Costantini

Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia, Milano
(carla.colombo@unimi.it)

Lisa Cariani, Davide Guarnieri, Daniela Girelli

Laboratorio di Microbiologia Fibrosi Cistica, Milano
(lisa.cariani@gmail.com)



ACCOGLIENZA IN OSPEDALE DEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA

INDICE:

1. DEFINIZIONE
2. SCOPO
3. CAMPO DI APPLICAZIONE
4. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ E RESPONSABILITÀ
5. FLOW CHART COMPORTAMENTALE

DEFINIZIONE

L'accoglienza in ospedale è un momento molto particolare nel complesso processo di cura dei pazienti con Fibrosi Cistica. Questa può essere influenzata dai rapporti interpersonali, dalle informazioni, dal comfort ambientale e dall'organizzazione del lavoro. Tutti gli operatori sanitari coinvolti nella fase dell'accoglimento del paziente, devono stabilire con lui relazioni di qualità, per consentire all'individuo di esprimersi senza timore di essere giudicato o rifiutato. Tutti gli operatori sanitari devono rassicurare il paziente sull'iter del ricovero in ospedale, sia esso breve o a lungo termine. Il ricovero va ad interferire con le abitudini quotidiane, va ad interrompere i naturali ritmi di vita e spesso è carico di un vissuto precedente, fatto di esperienze traumatiche.

SCOPO

Formalizzare gli atti relativi al processo di accoglienza, standardizzando le attività che lo compongono, per consentire di accrescere la qualità del processo assistenziale.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Il protocollo è rivolto a tutti i pazienti al momento del ricovero presso l'Unità Operativa Complessa di Fibrosi Cistica, dell'Ospedale.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ E RESPONSABILITÀ

Sono responsabili dell'attività di accoglienza del degente in reparto gli infermieri, la caposala, gli operatori socio-sanitari ed i medici.

AZIONI	MOTIVAZIONI
Accogliere il degente presso la medicheria o la stanza di degenza assegnata.	Favorire la riservatezza riducendo il senso di disagio.
Identificare il paziente, chiedendo nome, cognome e data di nascita.	Favorire la sicurezza del paziente.
Presentarsi comunicando il proprio nome e qualifica.	Stabilire un primo contatto per favorire la relazione d'aiuto e mettere a proprio agio la persona.
Valutare le capacità di comprensione del paziente ed il grado di autonomia.	Consente di personalizzare il momento dell'accoglienza e le varie fasi del processo assistenziale.
Fornire le informazioni relative agli ambienti di degenza e della struttura ospedaliera.	Facilitare l'orientamento del degente, permettendo la riduzione dello stress da ospedalizzazione, favorendo l'apprendimento delle norme organizzative.
Consegnare brochure informative.	Consolidare ed integrare le informazioni verbali.

Chiedere se sono necessari ulteriori chiarimenti.	Permette di verificare il grado di comprensione di quanto comunicato.
Iniziare la raccolta dati.	Permette l'avvio del processo di nursing.
Congedarsi dal degente comunicandogli la completa disponibilità del personale di assistenza in servizio.	Riduce l'ansia della persona relativa al ricovero, favorendo l'adesione e la collaborazione alle attività.

Al momento del ricovero in reparto del paziente con Fibrosi Cistica, l'operatore sanitario deve:

- **Rilevare i parametri staturponderali:** PESO, ALTEZZA e CIRCONFERENZA CRANICA se bambino < 2 anno

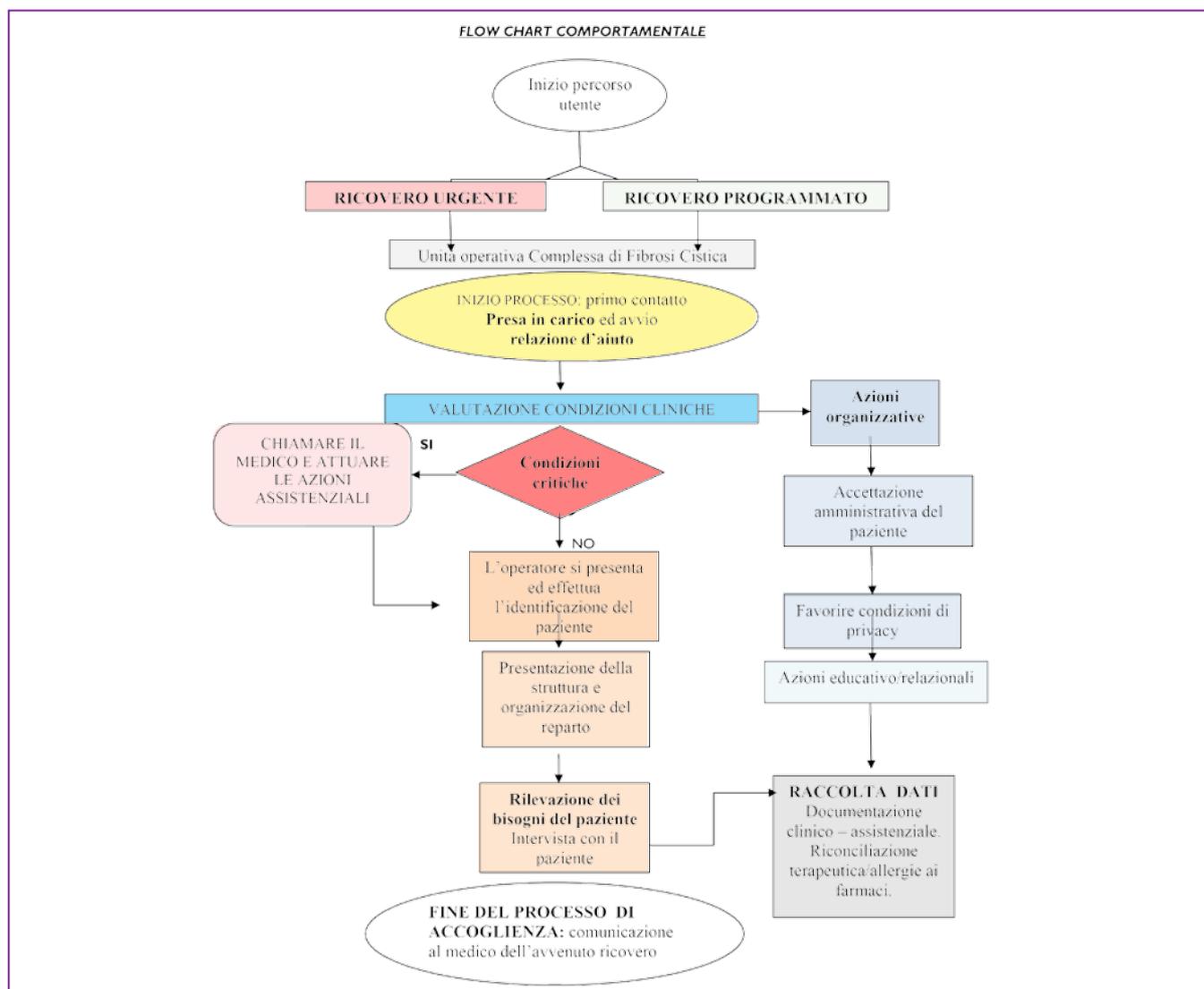
- **Controllare i parametri vitali:**

- FREQUENZA CARDIACA
- FREQUENZA RESPIRATORIA
- PRESSIONE ARTERIOSA
- SATURAZIONE OSSIGENO PERCUTANEO

- Iniziare la raccolta dati (anamnesi infermieristica, riconciliazione terapeutica con attenzione alle allergie ai farmaci).
- Controllare che in cartella sia presente la copia di un precedente espettorato.
- Eseguire un aspirato ipofaringeo o un espettorato, se il paziente riesce ad espettorare.
- Sistemare il paziente in camera, facendo attenzione in caso di camere a due letti, a collocare i degenti con colonizzazione batterica polmonare uguale.

Maria Vittoria di Toppa, Vincenzina Lucidi

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
(mariavittoria.ditoppa@opbg.net)



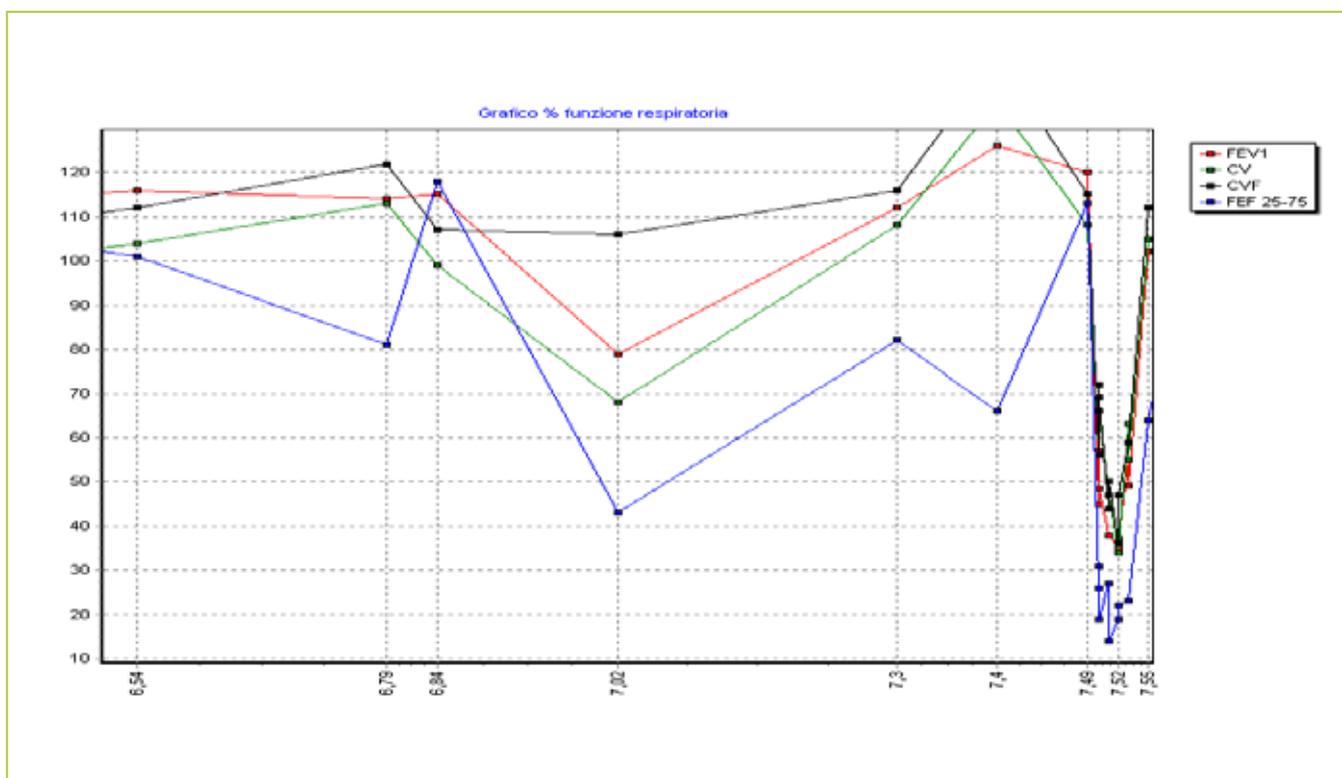
a cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi



Caso 16

Bambina di 7.5 anni, affetta da fibrosi cistica con insufficienza pancreatica. Il quadro di fondo era caratterizzato da: a) spirometria normale (vedi figura) con rilievi di ostruzione reversibile dopo inalazione di salbutamolo, specie durante le infezioni delle alte vie respiratorie; b) la TAC toracica un anno prima ha evidenziato danno bronchiectasico localizzato al segmento laterale del lobo medio; c) colture escreteo negative (un riscontro di *Aspergillus flavus*, un riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* due anni prima); d) stato nutrizionale discreto.

A metà settembre comparsa di distress respiratorio importante, con riscontro ambulatoriale di importante deflessione della spirometria (vedi figura), non reperti patologici alla radiografia del torace, indici infettivi negativi. Ha avviato terapia steroidea 1 mg/kg ed antibiotica per os.



Viene segnalato dalla madre un episodio di sospetta inalazione di corpo estraneo alimentare (formaggio) alcuni giorni prima, per cui viene sottoposta a visita ORL con laringoscopia risultata negativa. Per la persistenza del distress respiratorio a 48-72 ore dall'inizio dello steroide ed il riscontro di prick positivi per *Aspergillus* ed eosinofilia è stato aumentato il dosaggio dello steroide a 2 mg/kg/die ed avviata terapia con itraconazolo; inoltre è stata ricoverata. Obiettivamente erano presenti polipnea (RR 28-32/min) con rientramenti al giugulo, SpO₂ 89% in aria, al torace ingresso aereo ridotto, crepitii alle basi, non sibili. Durante il ricovero, la bambina ha proseguito la terapia con steroide ed itraconazolo a cui sono stati aggiunti Clindamicina e Meropenem ev., ossigeno-terapia a 1 L/min.

La radiografia del torace è risultata poco significativa. La TAC polmonare ha mostrato progressione delle bronchiectasie ai lobi inferiori e lingua; inoltre area focale di tenue addensamento a vetro smerigliato a livello del lobo polmonare inferiore di sx. Eseguita la ricerca di antigeni pneumotropi ed altri potenziali patogeni polmonari più rari. Ecocardiogramma normale.

Dopo due-tre giorni dall'ingresso il quadro clinico persisteva invariato, senza recupero clinico e spirometrico.

Quesito clinico: A fronte della non risposta alla terapia, come è preferibile procedere dal punto di vista diagnostico e terapeutico?

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.

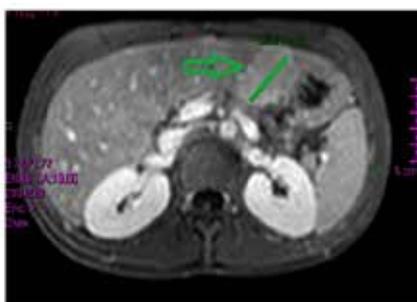
1. Siamo di fronte ad un ABPA poco responsiva al trattamento intrapreso: in attesa del riscontro delle IgE e Rast, è preferibile effettuare dei boli di steroide ed eventualmente considerare una terapia con voriconazolo.
2. Nell'ipotesi di asma bronchiale severo steroide-resistente occorre considerare una terapia "antiinfiammatoria alternativa".
3. E' necessario effettuare una broncoscopia per escludere del tutto l'ipotesi di inalazione di corpo estraneo non radioopaco.
4. In attesa degli accertamenti richiesti dall'infettivologo è prudente inserire una terapia di copertura anche antivirale.
5. Con il sospetto di presenza di masse è indispensabile eseguire anche una TAC del torace con mezzo di contrasto.
6. La vistosa riduzione di CV e CVF oltre a quella del FEVI fa ipotizzare una patologia interstiziale; la densità disomogenea a vetro smerigliato è un ulteriore elemento di sospetto: un primo step diagnostico è rappresentato dal BAL, il cui profilo cellulare può fornire un primo inquadramento, da confermare con la biopsia polmonare. Il BAL consentirebbe anche di identificare potenziali patogeni virali o batterici, che giustificerebbero il quadro acuto.

Approfondimenti:

- -Yim RP, Koumbourlis AC. Steroid-resistant asthma. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13(3):172-79
- -Adams A, Saglani S. Difficult-to-treat asthma in childhood. *Paediatr Drugs* 2013; 15(3):171-79
- -Kam JC, Doraiswamy V et al. Foreign body aspiration presenting with asthma-like symptoms. *Case Rep Med* 2013; 2013:317104
- -Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(1):37-424
- -Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(6):598-603



1. L'ecografia mostra un fegato aumentato di volume ad ecostruttura lievemente steatosica con noduli ad eco-struttura solida ipoecogena omogenea, i più voluminosi a livello del margine mediale del lobo sx (47x34 mm)(freccia), al segmento VIII (15x15 mm), al segmento IV (22x15 mm) e al segmento VI (18x13 mm).



2. La RM con mezzo di contrasto epato-specifico (gadolinio) conferma il reperto ecografico. La freccia indica uno dei noduli. Le formazioni nodulari sono iperintense rispetto al parenchima epatico circostante in fase arteriografica e con iso-lieve iper-intensità di segnale in fase contrastografica tardiva ed in fase di equilibrio ed epatobiliare a 1 h. I reperti descritti si riferiscono a noduli epatocellulari ben differenziati, verosimilmente noduli di iperplasia nodulare focale (FNH).



3. La RM dopo 6 mesi ha verificato la sostanziale stabilità del quadro epatico, avvalorando l'ipotesi diagnostica della prima RM.

Femmina di 25 anni con fibrosi cistica (genotipo F508del/F508del); non precedenti rilievi ematochimici o ecografici di epatopatia. Assunzione regolare di estro-progestinici dall'età di 17 anni. L'ecografia addominale è stata eseguita per comparsa di dolori addominali.

L'iperplasia nodulare focale (FNH) è la neoplasia benigna epatica più comune. Risulta più frequente nelle donne (rapporto 9:1), in età compresa tra 20 e 50 anni e nella maggior parte dei casi si presenta come un nodulo unico di diametro <5 cm, con una caratteristica cicatrice centrale a stella. La sua relazione con l'assunzione di contraccettivi orali risulta tuttora incerta. Solitamente asintomatica e spesso diagnosticata incidentalmente, può in alcuni casi determinare dolori addominali e talvolta può essere apprezzata palpatoriamente. In letteratura non è stata descritta un'associazione tra FNH e fibrosi cistica.

Nel caso riportato la diagnosi differenziale principale delle immagini nodulari epatiche era rappresentata dalla cirrosi biliare focale (FBC), manifestazione patognomica dell'epatopatia CF-correlata. FBC colpisce circa l'11% dei bambini ed il 25-72% degli adulti affetti da FC. Spesso clinicamente silente, può in alcuni casi progredire, portando a cirrosi multi-lobulare, che differisce dalla FBC per la presenza di multipli noduli rigenerativi ed il diffuso coinvolgimento del fegato. Nel caso descritto il pattern morfologico delle lesioni e l'assenza di altri segni correlabili ad epatopatia FC-correlata hanno fatto propendere verso una diagnosi di FNH. La stabilità delle lesioni a 6 e 9 mesi di distanza ha ulteriormente avvalorato l'ipotesi diagnostica ed al momento non è stato ritenuto necessario eseguire indagini biotiche. Il follow-up radiologico semestrale verrà proseguito salvo nuove indicazioni cliniche (sintomatologia, alterazioni della funzionalità epatica agli esami ematochimici routinari, progressione radiologica delle lesioni).

Riferimenti bibliografici

1. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014 Mar; 15(1):69-74
2. Parisi GF, Di Dio G, Franzonello C, Gennaro A, Rotolo N, Lionetti E, Leonardi S. Liver disease in cystic fibrosis: an update. *Hepatitis Monthly.* 2013 August; 13(8):e11215

a cura di: P. Funghi



La partecipazione alla ricerca: la storia di M. e dintorni

“**M**i fa molto piacere che tu t’interessi della ricerca per la fibrosi cistica. Come ti ho già detto, se da ora in avanti riusciamo a dare continuità ai controlli e tu sei regolare nell’eseguire le tue terapie, sarà possibile inserirti in uno dei prossimi progetti di ricerca. Ricorda che per ogni progetto di ricerca occorre poi tener conto dei criteri d’inclusione ed esclusione. Ti saluto, a presto!” – Salutai M. al termine della visita. Erano passati due anni senza avere sue notizie. Ogni tanto ricompariva e poi spariva, nonostante la madre cercasse in ogni modo di fargli rispettare gli appuntamenti. Evidentemente ora aveva saputo della ricerca sui nuovi farmaci correttori e potenziatori e probabilmente pensava di avvantaggiarsi da una nuova terapia più incisiva sulla sua salute. Fino ad ora si era curato a modo suo: assumeva gli enzimi pancreatici, le vitamine, gli antibiotici per bocca e l’insulina; non eseguiva la terapia inalatoria prescritta, né la fisioterapia.

Mi ricordava un mio incredibile incontro con un cerbiatto, ai margini del bosco. Avrò avuto una decina di anni ed ero in vacanza in montagna. Un mattino presto, ero in mezzo al prato e vidi un piccolo cerbiatto uscire dal bosco e muovere qualche passo ai suoi margini. Brucava l’erba e mi teneva d’occhio scrutandomi con curiosità. Mi avvicinai lentamente ed il cerbiatto continuò a brucare l’erba, a fiutare l’aria e a fissarmi. Temevo che sparisse nel fitto del bosco e perciò avanzavo lentamente, ogni tanto sostando a guardarlo. Mi avvicinai fino a quasi 10 metri di distanza e mi fermai. Il cerbiatto mi fissò per quasi un minuto, poi spiccò un balzo e con due-tre salti scomparve nel bosco.

“M. è come quel cerbiatto. La sua indole lo porta a fuggire, a non fidarsi di noi. Chissà cosa ci sta dietro a questo comportamento. Quanta insicurezza! Ma ora è ricomparso ai margini del bosco e si è un po’ avvicinato” – pensai mentre salivo in macchina per rientrare a casa.

L’adesione alla ricerca clinica comporta per noi un maggior impegno e l’attenzione a molti dettagli organizzativi e clinici. Ripensai a M. e alla sua richiesta di partecipare alla ricerca. Chi lo avrebbe inserito in un progetto di ricerca, anche dopo un paio di anni di controlli al Centro più regolari? E ripensai ad una nostra recente discussione sulla ricerca sui nuovi farmaci. Quali criteri adottare per selezionare tra gli eleggibili i pochi soggetti da includere nel trial sui nuovi farmaci? Vi erano molte attese nei pazienti e nelle loro famiglie, come dimostrava la richiesta di M. Avevo sentito di pazienti disposti a fare molti chilometri pur di partecipare a questo tipo di ricerche. L’utilizzare uno od un altro criterio per la scelta di chi inserire nel trial (l’età, la gravità, l’aderenza alla terapia,…) in realtà introduce un “bias” di selezione. La cosa più giusta è forse estrarre a sorte chi tra gli eleggibili può partecipare? E se toccava a lui, anche M. avrebbe potuto partecipare. E cosa raccontare domani a quei pazienti, che non fossero stati inclusi e ne chiedessero la ragione? La verità, certo. Mi convincevo sempre più che era indispensabile attivare un canale informativo con gli utenti sulla metodologia della ricerca, oltre che sui suoi risultati e che la partecipazione del Centro alla ricerca clinica richiedeva personale ad hoc ed un bagaglio di conoscenze e di abilità comunicative. Pensiamo solo al processo del consenso informato... Ma chi forma il personale a ciò? E chi ci dà le risorse per mantenere uno staff per la ricerca?

Dr. R. R.

Laura Minicucci, medico, Genova
(lauraminicucci@ospedale-gaslini.ge.it)

Fare ricerca clinica nel corso degli anni è diventato sicuramente un impegno sempre più gravoso e se, solo pochi anni or sono, era possibile ipotizzare la gestione di un trial grazie a risorse relativamente ridotte, oggi è evidente come le nuove regole e le nuove esigenze nazionali e internazionali richiedano risorse molto importanti e personale molto specializzato e sostanzialmente dedicato. Risultato di questo processo, al momento attuale, non può essere altro che la sostanziale impossibilità a condurre studi clinici senza uno sponsor alle spalle.

Ma anche laddove esistano le risorse adeguate rimane aperto il problema della adesione dei pazienti agli studi. La

ricerca clinica è un progetto di alleanza tra Curanti e Pazienti, perché nessuna delle due parti può fare a meno dell’altra. L’impegno è molto gravoso per entrambe. Come già accennato, il Curante (non a caso uso questo termine, perché di fatto il coinvolgimento riguarda molte figure professionali) deve aumentare in modo notevole il proprio lavoro quotidiano. Il paziente, oltre all’impegno psicologico associato all’assunzione di una terapia di cui, di fatto, non si conoscono ancora del tutto effetti buoni e cattivi, deve sottostare a visite ed esami in più rispetto a quelli di routine. Talora, quindi, c’è la tentazione a rinunciare ad essere parte attiva nei passi avanti proposti dalla ricerca, riservandosi di approfittare comunque delle “novità”, una volta rese disponibili a tutti se si saranno dimostrate utili e non dannose.

Questo è stato vero per studi clinici effettuati negli anni

passati, soprattutto su nuove modalità di somministrazione di molecole già in uso, ma con l'affacciarsi di nuove terapie con la potenzialità di davvero incidere sulla storia naturale della malattia, molto è cambiato. Le aspettative sono molte e da tempo rinnovate sulla rete di informazione a cui tutti possono accedere e quindi tutti i Curanti e tutti i Pazienti avrebbero voluto partecipare.

Voglio raccontare l'esperienza del Centro FC di Genova riguardo al reclutamento dei pazienti nell'ultimo studio su efficacia e tolleranza di una terapia correttiva del difetto di base in FC. Come scegliere i pazienti per partecipare allo studio internazionale che si è aperto in Italia a metà dello scorso anno? Nel nostro Centro, nel corso di una riunione in cui tutto lo staff ha partecipato, abbiamo deciso il criterio di scelta: nell'ambito ovviamente dei parametri di inclusione ed esclusione, posti come condizione irrinunciabile per entrare nel trial, abbiamo cominciato ad offrire la partecipazione al più giovane, senza preclusioni a priori sulla base della lontananza dal Centro, delle caratteristiche caratteriali di paziente e famiglia, delle condizioni oggettive di gravità della malattia o di quant'altro poteva essere già considerato da noi ostacolo alla partecipazione. Quindi, anche il paziente che abita lontano, il paziente poco "coraggioso", il paziente solitamente poco motivato è stato interpellato. La "responsabilità" di non partecipare è stata data a loro e il criterio scelto è stato presentato e offerto alla discussione nella riunione più prossima d'incontro con i pazienti e i loro genitori. Nessuno ha discusso la nostra scelta, nessuno dei pazienti a cui è stato offerto lo studio ha rifiutato, tutti stanno seguendo con molta attenzione il protocollo di visite ed esami richiesti.

Siamo coscienti che il nostro criterio di scelta, basato sul rationale che questo tipo di farmaco dovrebbe avere il massimo dell'efficacia nel prevenire i problemi più che nel curare danni già irreversibili, potrebbe essere messo in discussione, anche perché forse può essere considerato un "bias" nella interpretazione dei risultati, ma in attesa d'indicazioni suggerite e condivise a livello internazionale, abbiamo pensato che fosse necessario darsi una regola. E che fosse ancora più necessario esplicitare la regola a tutti i nostri pazienti. D'altra parte, un'alleanza deve basarsi su regole chiare e precise, se si vuole farla funzionare.

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

Parlare di ricerca clinica in Fibrosi Cistica e riflettere eticamente sull'impatto che la ricerca ha sui pazienti che ad essa partecipano, non può essere disgiunto dalle caratteristiche della malattia e soprattutto dall'evoluzione in soli 2-3 decenni delle conoscenze scientifiche. L'etica nella ricerca come nell'assistenza si lega ad una concezione elevata della professione medica che contempla comportamenti, valori ma anche doveri (che costituiscono la "deontologia") e diritti (per esempio, "giustizia" al di sopra delle differenze sociali e religiose e "giusta misura"), che devono guidare le figure professionali che prestano le cure e cercano di migliorarle attraverso nuove strategie terapeutiche. La FC rimane una malattia a prognosi infausta anche se in meno di 30 anni abbiamo assistito ad un incremento progressivo e significativo della durata media della sopravvivenza dei pazienti.

Un ruolo importante nel modificare la prognosi hanno avuto il miglioramento delle conoscenze sui meccanismi patogenetici della malattia, l'evoluzione di programmi di diagnosi precoce, protocolli di follow-up in grado di combattere e prevenire le complicanze della malattia, il modello olistico di cura del paziente ed il coinvolgimento della stessa famiglia, sempre più informata ed aiutata nei trattamenti domiciliati quotidiani, dalla diagnosi fino al decesso del paziente.

Inizialmente molto importanti sono stati gli studi osservazionali di lunga durata. Vorrei ricordarne almeno 3 di essi: lo studio del centro FC di Toronto sul ruolo della nutrizione nel modificare la prognosi (E. Kerem), lo studio della CFF (M.P. Farrell) sull'utilità dello screening neonatale e per ultimo gli studi sugli enzimi pancreatici in commercio che hanno indotto la FDA a trasformarli da prodotti da banco a veri farmaci dopo corrette verifiche scientifiche di efficacia e sicurezza (D.J. Borowitz). Dagli anni 80 sono stati attivati studi randomizzati e controllati (RCTs) che rappresentano la fase più importante del processo regolatorio che porta alla messa in commercio di nuovi farmaci. Gli studi RCTs sono i soli in grado di produrre le evidenze "gold standard" di sicurezza ed efficacia necessarie all'autorizzazione di nuove molecole. Completano il processo regolatorio il consenso informato, l'uso del placebo, la randomizzazione del paziente, la protezione dei partecipanti, regole e procedure necessarie a garantire la sicurezza del paziente e la qualità dei risultati ottenuti.

Come testimonia la letteratura internazionale (M. Michie, 2012) e anche la nostra esperienza personale, il paziente con CF più frequentemente rispetto ad altre categorie di pazienti, partecipa ai trial con consapevolezza e determinazione, pur sapendo che il beneficio terapeutico non è risolutivo ed esprime percentuali basse di miglioramento degli outcomes clinici. E' noto che in CF sono stati approvati farmaci i cui risultati della sperimentazione mostravano una efficacia terapeutica al di sotto del 10% rispetto al valore basale del paziente, percentuale comunque ritenuta significativa (anche incrementi del 3%) vista la complessità e la gravità della patologia. Spesso sono stati condotti RCTs con disegno di "non inferiorità", cioè sperimentazioni che a differenza di disegni di "superiorità" o di "equivalenza" presentano alcune problematiche di rilevanza bioetica poiché espongono i pazienti a esperimenti clinici senza alcuna garanzia che il farmaco sperimentale non sia peggiore del trattamento standard.

Nonostante la consapevolezza di alcuni limiti nelle ricerche cliniche in FC, difficilmente il paziente con FC rifiuta di collaborare. La spiegazione sta probabilmente, nel modello di assistenza sviluppato negli anni che ha favorito la fiducia e la relazione positiva tra paziente e medico. Il paziente è diventato parte attiva del percorso terapeutico con un chiaro obiettivo condiviso: il miglioramento della sopravvivenza.

Negli anni le società scientifiche, nord americana (NACFC), europea (ECFS), così come la nostra Società Italiana di FC (SIFC), hanno coinvolto arricchendosi gli stakeholder nel processo di cura. Anche il paziente pediatrico, quando la sua età e le sue condizioni cliniche lo permettono, è sempre più coinvolto nelle decisioni riguardanti la sua salute, perché l'importanza dell'aderenza alle cure è il cardine per raggiungere buoni risultati e necessita di una ripetuta informazione nelle modalità e tempi appropriati.

Numerose pubblicazioni scientifiche (M. Bluebond-Langner, 2010) sottolineano la complessità di questo “progresso” che richiede naturalmente un grande impegno anche da parte del medico, che deve essere onesto nella comunicazione sulle strategie proposte e su come esse possono essere di aiuto.

Sicuramente più critica può risultare la partecipazione attiva nella ricerca clinica di pazienti in fase avanzata di evoluzione della malattia, anche perché a volte i trial clinici entrano in modelli di cura palliativi. È inevitabile chiedersi se il paziente FC è libero di scegliere o è costretto dall'evidenza della propria malattia. Penso per esempio, ad adolescenti e giovani adulti che possono essere indotti ad entrare nei trial perché sono consapevoli di lottare contro una malattia che avanza velocemente pur sostenendo un grave peso terapeutico. Sicuramente la partecipazione ad un trial clinico potrebbe esporre il paziente ad effetti collaterali del nuovo trattamento non sempre conosciuti o viceversa ad un incremento di esami pur in trattamento con placebo. Quest'ultimo aspetto in alcuni trial ha determinato significative criticità (es. la sproporzione di accertamenti invasivi in corso di placebo, sopportati dal paziente sulla base di promesse di possibili cure). Ricordo le difficoltà dei primi trial clinici sulla terapia genica, le complicanze, le delusioni dei pazienti e le speranze nella ricerca di nuovi vettori per il trasferimento genico.

L'arrivo dei nuovi farmaci potenziatori del CFTR finalmente porterà ad un confronto con una terapia più causale e non solo capace di limitare le complicanze. I criteri di eleggibilità saranno gene-specifici e non più in base ad informazioni fenotipiche del paziente. L'esperienza nel primo trial per pazienti omozigoti per la mutazione F508del ha confermato l'attenta partecipazione dei pazienti candidabili rispetto ai criteri d'inclusione, ma hanno manifestato grande attenzione anche i pazienti con lo stesso genotipo, ma esclusi a causa di complicanze associate. La mia esperienza è che il percorso per la firma del consenso in un paziente con FC diventa non più l'evento di un singolo momento informativo ma la tappa di un processo evolutivo in cui il paziente sa riconoscere i criteri di eleggibilità (vedi per esempio tutte le conoscenze già acquisite sul significato clinico prognostico del suo stato genetico) e l'utilità del percorso del trial.

Sicuramente tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza e nella ricerca in FC sono stati aiutati da questo modello assistenziale condiviso con il paziente e la sua famiglia ma sono convinta che abbiano avuto un ruolo importante nella partecipazione attiva dei pazienti anche la sicurezza che viene garantita dai nuovi modelli normativi delle Agenzie del farmaco sia europea (EMA) che nord americana (FDA). A questo proposito vorrei ricordare che solo nel 2001 per la prima volta, è stata attivata una direttiva europea “The Clinical Trial Directive”, che negli anni è stata costantemente revisionata/aggiornata fino alla ridefinizione nel 2011 “Clinical Trial Regulation”. Tale documento stabilisce le regole e procedure per l'autorizzazione di tutti i prodotti medicinali e per la realizzazione dei trial clinici in tutti gli stati membri europei. L'obiettivo principale dell'EMA è proteggere i pazienti che partecipano alla sperimentazione dei farmaci, attraverso una serie di processi, come, per esempio, le procedure di approvazione dei protocolli di studio da parte di differenti comitati etici, utilizzando precise regole nelle procedure di controllo (monitoraggio, ispezioni, audit), nella farmacovigilanza, etc. Inoltre l'EMA, dal 1 maggio 2004, ha istituito un database (EudraCT), dove sono riportati tutti i

trial clinici conclusi ed in corso. Ciò costituisce un'ulteriore strumento di protezione dei pazienti partecipanti al trial, oltre a fornire a tutte le autorità competenti degli stati membri della EU le necessarie informazioni sui “clinical trial”, mantenendo alta la vigilanza sullo sviluppo dei nuovi farmaci.

Da sottolineare inoltre che la regolamentazione pediatrica europea per l'approvazione di farmaci per l'infanzia è attiva solo dal 2006 con l'obiettivo di facilitare lo sviluppo, le verifiche e l'accessibilità di sostanze medicinali anche per l'età pediatrica. Notizia recentissima è la richiesta inglese all'EMA di autorizzazione alla sperimentazione di farmaci antitumorali anche in età pediatrica.

Riferimenti bibliografici

- Farrel PM, Kosorok MR, Rocck MJ et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improve long-term growth. *Pediatrics* 2001; 107:1-12
- Borowitz D. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009 Dec; 155(6 Suppl): S73-93
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality on patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992 Apr 30; 326(18): 1187-91
- Michie M, Cadigan J, Henderson G, Beskow LM. Am I a control? Genotype driven research recruitment and self-understanding of study participants. *Genet Med* 2012; 14(12):983-989
- Nardini C. The ethics of clinical trials. *Ecancermedalsciences* 2014 Jan 16; 8:387
- Bluebond-Langner M, Belasco JB, DeMesquita Wander M. “I want to live, until I don't want to live anymore”: involving children with life-threatening and life-shortening illness in decision making about care and treatment. *Nurs Clin North Am* 2010 Sep; 45(3):329-43
- Cohen-Haguenauer O. A comprehensive resource on EU regulatory information for investigators in gene therapy clinical research and advanced therapy medicinal products. *Hum Gene Ther* 2013 Jan; 24(1):12-18

Giuseppe Magazzù, medico, Messina (magazzug@unime.it)

Le riflessioni del Dr. R. R. sottolineano aspetti di metodo che non dovrebbero rappresentare una preoccupazione solo per le persone con malattia ma anche e soprattutto di chi sta dall'altra parte, cioè i clinici e gli stessi ricercatori di base.

Al Dicembre 2001 il Lancet pubblicava un fascicolo come supplemento che, a mio avviso, dovrebbe far parte della letteratura essenziale della Medicina da far conoscere già al primo giorno in cui una studente delle professioni sanitarie avvia il suo (per)corso formativo. In quel numero della rivista si trovavano le riflessioni circa le priorità della ricerca di 33 pazienti con malattie croniche e altrettanti ricercatori coinvolti prevalentemente nella ricerca di base rivolta a trovare “la cura”. Raramente i punti di vista coincidevano e quello che appariva esaltante per il ricercatore non rappresentava la priorità per la persona con la malattia. Per tale motivo le editrici di quel numero facevano notare che “...sebbene nelle facoltà mediche si insegna a raccogliere una storia completa, gli aspetti sociali dell'anamnesi sono spesso dimenticati”; e che “...quando i pazienti

scrivono della loro malattia, essi non focalizzano sulle procedure mediche o sui dettagli della malattia, ma su come questa influenzi la loro vita e quella delle famiglie. Le persone con malattie croniche scrivono soprattutto come debbano combattere per affermare la loro persona a prescindere dalla loro malattia”; e concludevano che “...dobbiamo esaltarci per quanto la scienza e la medicina possono fare, ma dobbiamo anche comprendere le priorità di quelli che vivono con una malattia...”. Nelle due pagine riservate alla FC, il ricercatore titolava “*Difficulties of gene therapy*” e affermava “...ora che molte delle barriere fondamentali che si oppongono al trasferimento del gene corretto sono state comprese, l'applicazione finale della tecnica per la terapia genica sembra essere promettente” mentre la persona con FC titolava “*Genetically programmed to self-destruct*” e affermava “...sono programmata geneticamente per l'autodistruzione, ma devo tentare di oppormi al mio genotipo, con la stessa ribelle determinazione che ho mostrato ai miei genitori quando ero teenager”.

L'altro aspetto evidenziato nella riflessione del Dr. R. R. era la scelta e la selezione dei pazienti e quali criteri adottare per selezionare tra gli eleggibili i pochi soggetti da includere nel trial sui nuovi farmaci. Ormai dal 2008 il “Consort statement”, che elenca i criteri che devono tenere presenti i ricercatori, nel disegnare un trial clinico, e i referee delle riviste scientifiche, per valutare un articolo e decidere se accettarlo per la pubblicazione, ha esteso sul BMJ i criteri per migliorare il disegno e la descrizione dei trial clinici che dovrebbero essere pragmatici, cioè calati nella vita reale e applicati alle persone reali che dovrebbero usufruire di un nuovo farmaco, che certamente non sono quelli selezionati perché il farmaco possa evidenziare un beneficio, con criteri di esclusione molto rigidi. E' per tale motivo che, anche se un trial è disegnato correttamente, mancherà di validità esterna una volta che il farmaco si applicherà a persone che sono ben diverse da quelle selezionate nello studio. Questi criteri purtroppo dopo oltre un lustro non vengono ancora tenuti in considerazione né dai ricercatori, né dalle riviste scientifiche.

Ma c'è un terzo aspetto metodologico che sta a monte rispetto agli altri: la scelta dell'obiettivo del trial e degli esiti da misurare che dovrebbero essere dettati da o concordati con i pazienti. Questo è stato il principio ispiratore della nascita della Patient Centered Outcome Research (PCOR), costituitasi in un Istituto apposito che ha redatto la prima versione di un Manuale anche con la partecipazione di ricercatori e pazienti, affinché, come sottolineato dal NEJM nel 2012, si adottassero i “metodi giusti” per la ricerca. La PCOR non è solo un metodo per la ricerca ma è stata posta come condizione, perché la stessa avversata riforma del Sistema Sanitario in US possa finalmente realizzarsi, implicando essa anche il risparmio di risorse da reinvestire a beneficio dei pazienti. Orizzonti ha già dato risalto in precedenza alla nascita del gruppo di lavoro della Italian Patient Centered Outcome Research della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica. Tale gruppo di lavoro che ha avviato i suoi lavori, con la collaborazione di esperti internazionali, potrà rispondere alle istanze legittimamente sollevate dal Dr. R. R.

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

La diffusione di notizie in rete, porta, mediamente, ad un discreto livello di conoscenza delle nuove terapie in tutti i pazienti affetti da patologie croniche e tra questi rientrano i malati FC, in quanto giovani con buon livello di conoscenza

dei mezzi di telecomunicazione. Inoltre esiste una continua circolazione di notizie per mezzo di Facebook, forum diversi ed altri sistemi di aggregazione. Tutto ciò porta in alcuni casi i pazienti ad avere notizie sulle sperimentazioni di nuovi farmaci, sui loro potenziali benefici e sugli eventi avversi, ancora prima degli stessi curanti carichi degli impegni assistenziali quotidiani. Peraltro occorre tenere presente che spesso i pazienti considerano degne di fede notizie trionfistiche riportate sui giornali sugli esiti di sperimentazioni cliniche non validate, opinioni personali di altri malati, e sono portati ad assumere sostanze non sicure per la loro salute, basandosi su convincimenti di presunti benefici non confermati da studi effettuati con rigore scientifico.

Leggendo la storia di M., mi viene in mente il caso recente di un paziente, con diagnosi di FC all'età di 17 anni per poliposi dei seni paranasali, peggiorato poi all'età di 21 anni, giungendo rapidamente nell'arco di 2 anni ad un dimezzamento del valore del FEV1 (dall'85% al 42%). Durante l'ultimo ricovero mi ha stupito facendomi una minuziosa dissertazione sul livello di funzionamento della sua proteina residua CFTR, in relazione al suo genotipo composto (mutazione grave/mutazione di “gating” rara), citandomi la fonte bibliografica da cui aveva assunto i dati e facendomi esplicita richiesta per l'uso di Kalideco pur non avendo la mutazione G551D. Dunque, noi ci dobbiamo confrontare giornalmente con soggetti ben informati sulle novità terapeutiche che nutrono grandi speranze verso la possibilità di cura nel prossimo futuro. E' quindi necessario che i pazienti siano periodicamente aggiornati sullo stato dei protocolli terapeutici in corso in modo da sentirsi coinvolti nel processo di cura.

Ma quale atteggiamento assumere nella scelta dei pazienti da inserire in protocolli di ricerca clinica? Occorre, a mio avviso, fare una distinzione tra sperimentazione di farmaci che curano le manifestazioni cliniche (ad esempio antibiotici e mucolitici per via inalatoria, preparati enzimatici, nuovi tipi di insulina, etc.) e nuove molecole volte alla correzione del difetto di base. Ovviamente il “peso” dei risultati è molto diverso nei due casi. Dunque cosa fare? Nel primo caso penso che effettivamente possano essere inseriti tutti i pazienti rispondenti alle caratteristiche richieste dal protocollo e quindi la scelta possa essere fatta per estrazione a sorte o con altri metodi che non risentano dalla soggettività dell'operatore. Nel secondo caso si discute nei Centri se la possibilità di partecipare debba essere data a tutti coloro che rientrano nei criteri di inclusione comunque, prescindendo dalla aderenza terapeutica dimostrata in passato, oppure occorra operare una selezione in base ad una comprovata aderenza, in modo da garantire la corretta esecuzione degli studi e minimizzare i “drop out”. Il quesito si pone ogni volta che si propone un nuovo trial ma a mio parere quando si tratta di studi essenziali per il futuro dei nostri pazienti come la sperimentazione di farmaci correttori/potenziatori occorre essere molto rigorosi nella scelta dei partecipanti basandosi soprattutto sull'aderenza terapeutica. Occorre innanzitutto spiegare ai pazienti il significato di uno studio in doppio cieco, i sacrifici ai quali andranno incontro per rispettare la tempistica delle visite anche durante i periodi di vacanza, la possibilità di essere inseriti nel gruppo placebo, gli eventuali eventi avversi e soprattutto la grande responsabilità di fronte alla comunità dei pazienti al momento dell'accettazione alla partecipazione a uno studio, i cui risultati potrebbero essere fondamentali per la vita di molti di loro.

Un'ultima considerazione riguarda la formazione del

personale che svolge ricerca che oltre ad essere addestrato a svolgere correttamente il lavoro di ricerca, deve essere in grado di comunicare con i pazienti e questa capacità se non posseduta per dote naturale deve essere appresa mediante un processo di training condotto da formatori a ciò abilitati.

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

“Non ci si improvvisa Ricercatori!” sembra dire questa lettera. Anche la “compliance” del medico appare necessaria, anzi premessa indispensabile per la riuscita degli studi clinici.

La ricerca clinica in fibrosi cistica ha avuto negli ultimi anni, in particolare con l'affacciarsi dei nuovi farmaci potenzialmente in grado di agire sul difetto di base, un forte incremento ed anche interesse. Di conseguenza sempre un maggior numero di pazienti è stato coinvolto in trial clinici.

In questo periodo d'impegno personale nella ricerca ho trovato i pazienti FC particolarmente disponibili sia ad ascoltare che a partecipare agli studi ed in generale molto preparati sulla materia. Credo sia esperienza di molti operatori in Italia di dover rispondere a domande su nuovi farmaci in studio, su cosa la ricerca stia loro riservando di novità, sulla loro disponibilità ad essere parte attiva in questo campo. A questo proposito una disponibilità inaspettata l'ho riscontrata non solo per la partecipazione a studi “profit” dove un rimborso spese è previsto, ma anche per studi “no profit”, promossi dal nostro centro, dove per definizione non può essere previsto alcun tipo di rimborso. Credo che questo sia dovuto a diversi fattori quali la consapevolezza che il lavoro viene svolto per cercare di migliorare la loro qualità di vita, la credibilità del centro FC di riferimento nel suo complesso, la possibilità di provare anticipatamente nuovi farmaci che possano migliorare la loro condizione ed anche, penso, il desiderio di sentirsi parte attiva nel cercare di incidere sulla storia della malattia.

Nel contesto generale si inseriscono ora gli studi tanto attesi sui nuovi farmaci per i quali l'interesse e la richiesta di partecipazione da parte dei pazienti è estremamente elevata. La storia raccontata, immagino da un medico di un centro FC, solleva dei quesiti importanti così come anche i suoi commenti meritano una riflessione.

Il paziente in questione non appare essere il modello ideale in quanto a compliance terapeutica ma al tempo stesso appare informato sulla malattia e motivato a far parte dello studio. Questa situazione non è poi così rara quando ci si trova ad affrontare il momento di decidere gli arruolamenti per uno studio. Far parte di una sperimentazione è un impegno importante per un paziente e spiegare da subito il protocollo e l'impegno richiesto aiuta ad evitare dei ripensamenti successivi, strada facendo. Molti, nella mia esperienza, sono coloro che rinunciano da subito per le visite troppo pressanti e/o per i troppi esami richiesti. A memoria non ricordo di essermi trovato nella condizione di dover negare la partecipazione ad uno studio per mancanza di “posto”. Questo almeno sino alla comparsa degli studi sui nuovi farmaci correttori/modificatori del difetto. In questo caso il problema si può porre ma non ho dei criteri di scelta da poter proporre come “ricetta” già pronta. Credo che tutto possa andar bene, la conoscenza del paziente, la compliance,

la scelta lasciata al caso, la vicinanza/lontananza dal centro, l'importante è essere chiari da subito sulle modalità scelte. Di certo darei anche a M. e a quelli come lui la possibilità di partecipare.

In ogni caso escludere un paziente poco “attendibile” può essere più utile al paziente stesso che potrà in seguito avvalersi dei risultati di una ricerca condotta con pazienti maggiormente “compliant”.

Tutto questo si scontra con un altro aspetto non meno rilevante, ovvero non poter partecipare ad uno studio perché il centro FC a cui un paziente fa riferimento non è sufficientemente organizzato per la gestione di un trial clinico. Al paziente si chiede impegno, costanza, precisione, motivazione...ma cosa è richiesto al ricercatore? Diventano così cruciali gli ultimi quesiti sollevati nella lettera ma anche in questo caso non conosco risposte certe. Cercherei di riassumere in pochi punti ciò che ritengo fondamentale per poter gestire in maniera adeguata dei trial clinici:

- Lavorare all'interno di un sistema organizzato, ovvero conoscere cosa significa la conduzione di uno studio clinico e sapere di quali risorse vi è la necessità. L'arruolamento dei pazienti è solo uno dei passaggi.
- Avere a disposizione delle persone che supportino il “principal investigator” e che sappiano ovviamente cosa fare. Il numero di queste persone non è fisso, dipende dalle dimensioni del centro, da quanto si vuole investire nella ricerca clinica etc, ma una sola persona oggi difficilmente riesce a gestire degli studi.
- Lavorare in rete, essere a contatto con altri centri, avere un sistema di relazioni che ci può permettere di affrontare e risolvere problemi insieme e più velocemente.
- Per quanto riguarda la FC in Italia e la ricerca clinica, sono convinto che un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella formazione lo debba avere la SIFC, l'organo scientifico che rappresenta tutti i centri FC italiani. Attraverso la SIFC molte delle domande poste nella lettera potrebbero trovare risposta ma questo passa anche dalla necessità che ognuno di noi attori decida di avere un ruolo concreto.

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

Il tema della partecipazione alla ricerca clinica in FC sta diventando un argomento pressante che introduce problematiche urgenti e da non sottovalutare, particolarmente con l'arrivo dei nuovi farmaci correttori/potenziatori. A differenza di quanto avveniva in passato, in cui si sperimentavano farmaci migliorativi dello stato di malattia (antibiotici per aerosol, antinfiammatori etc.) ma non risolutivi, i farmaci coinvolti oggi nella ricerca sono potenzialmente in grado di correggere il difetto della proteina CFTR. Questo cambio di prospettiva coinvolge i pazienti in modo inedito, rendendo la partecipazione ai nuovi studi un obiettivo per alcuni versi desiderabile e promettente, per altri una variabile che può sollevare incertezze e paure. D'altro canto la forte richiesta dei pazienti a partecipare a questo tipo di studi ha creato negli operatori, che devono operare la selezione, nuovi dubbi e scrupoli di coscienza sui criteri di scelta dei candidati.

Nel nostro centro il recente studio Vertex con correttore/potenziatore ha sollevato problematiche significative di seguito citate:

- Una paziente adolescente, con pneumopatia di media gravità ad andamento ingravescente, che secondo noi poteva giovare dei potenziali effetti positivi del farmaco, è stata contattata ed informata sulle caratteristiche dello studio e le è stato spiegato e consegnato il consenso informato per una lettura meditata prima della firma. Dopo alcuni giorni ci ha risposto che non intendeva partecipare. Forse hanno prevalso, in lei o nei familiari, l'incertezza per la novità, ...il timore per i controlli ed i prelievi ematici più frequenti, ...la diffidenza verso qualcosa di nuovo e sconosciuto ... forse non siamo stati capaci noi di trasmettere con sufficiente chiarezza le potenzialità dei nuovi farmaci?
- Un'altra paziente adolescente, a cui era stato inizialmente proposto lo studio, è stata successivamente esclusa dopo un'attenta disamina della sua epatopatia borderline. In questo caso abbiamo preferito evitare il rischio di un possibile peggioramento della sua funzione epatica ed abbiamo escluso la paziente, che ovviamente è rimasta piuttosto delusa.
- Un altro paziente, trentenne, con una storia personale e familiare problematica, effettua controlli sporadici al nostro centro con periodici vuoti di 2-4 anni. Recentemente è ricomparso a visita per peggioramento delle condizioni generali e necessità di terapia antibiotica ev., ed essendo venuto a conoscenza della sperimentazione dei farmaci correttori e potenziatori, sui quali era già informato, si è proposto per partecipare e chiede del perché non sia stato coinvolto. Alle nostre risposte basate sulla sua saltuaria frequenza del centro e sulle nostre perplessità riguardo l'aderenza alle cure, ha ribattuto che, se avesse avuto l'occasione, sicuramente per questa sperimentazione sarebbe venuto in modo regolare.

In casi come questi, in cui l'inclusione/esclusione può rappresentare per i pazienti stessi la perdita di un'occasione potenzialmente importante, e in cui il coinvolgimento di alcuni va spesso a scapito di altri, sarebbe forse opportuno adottare una modalità comunicativa specifica e condivisa, adatta ad evidenziare bene tutti gli aspetti della ricerca non solo dal punto di vista scientifico ma anche etico-sociale.

Sicuramente una modalità comunicativa efficace comprende anche la capacità di far capire al paziente che una determinata scelta comporta non solo delle conseguenze personali su loro stessi (positive o negative che siano), ma anche riflessi più generali e riguardanti l'intera comunità dei pazienti e dei medici, che si cimentano quotidianamente nella sfida alla malattia e che si aspettano risultati attendibili. Fondamentale come criterio di scelta è quindi la presenza in ogni studio di pazienti massimamente complianti, motivati e pienamente consapevoli delle aspettative e dei doveri sia verso sé stessi che verso gli altri, disposti a sentirsi parte di un progetto laborioso e paziente. Ma se l'aderenza risulta un fattore così determinante, ci si potrebbe forse interrogare anche su come rendere oggettivamente e meglio conoscibile questa caratteristica, con tutte le sue sfumature, anche al di là della semplice conoscenza personale e dell'apparenza.

Un altro aspetto importante da considerare, che rientra

comunque in senso più ampio nell'aderenza alle cure, è la nostra capacità di trasmettere il concetto che queste terapie sono sì importanti e risolutive, ma lo sono tanto più quanto la compromissione d'organo è minore: un polmone molto compromesso potrà giovare parzialmente della terapia con correttori/potenziatori. L'avvento di queste nuove terapie deve rappresentare un motivo ulteriore per stimolare nei pazienti un atteggiamento attivo e determinato e per rafforzare l'aderenza alle cure già in uso allo scopo di ritardare quel danno d'organo irreversibile che potrebbe limitare l'efficacia dei nuovi farmaci, rendendo inutile l'attesa passiva della terapia "miracolosa". Sicuramente molto deve essere fatto a livello preventivo, perché l'aspettativa per le nuove terapie sia inquadrata entro limiti ragionati e consapevoli.

Da quanto sopra esposto, emerge l'importanza della presenza in questi studi di personale specificatamente dedicato ed esperto in fibrosi cistica. Spesso infatti chi segue uno studio è un operatore precario, che a volte varia nel tempo, per cui si investe in giovani che poi per vicissitudini diverse si dedicano ad altro. Ritengo importante che a portare avanti la ricerca debba essere personale dedicato, possibilmente strutturato, che abbia consuetudine con la FC e con i pazienti afferenti al centro per poter assicurare il massimo di efficacia; ovviamente tutto ciò presuppone la volontà di investire risorse umane ed economiche da dedicare specificatamente alla ricerca.

Graziella Borgo, medico, Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica
(borgograziella@gmail.com)

Dalle domande che arrivano al sito www.fibrosicisticaricerca.it mi sono fatta l'idea di una grande disomogeneità della popolazione dei malati FC italiani in termini di conoscenze e interesse per i contenuti della ricerca scientifica e dei trial di ricerca. E di una gamma molto ampia di atteggiamenti, all'interno dei quali c'è comunque una certa tendenza, che è quella di sentire la ricerca clinica come qualcosa di abbastanza lontano, di cui "altri" sono gli attori. Come se l'importante non fosse "partecipare", ma poter comunque "sperare". Le ragioni possono essere tante. Probabilmente per un malato FC il passaggio da un atteggiamento "passivo" ad uno attivo di partecipazione è difficilissimo. Ha già molte cose di cui deve occuparsi attivamente, penso alla stessa fisioterapia, che è un'azione "attiva" in cui impegnarsi, non è la semplice assunzione di un farmaco, bisogna "volarla fare" e parteciparvi con la testa, i muscoli e il respiro. In sostanza per stare bene con la FC bisogna "volarlo" (più che in altre malattie croniche?). E in aggiunta gli viene chiesto di essere "attivo" anche nei confronti della ricerca! Un atteggiamento attivo implica due cambiamenti di pensiero fondamentali: 1) mettere a disposizione il proprio corpo (superando la paura profonda di essere usati come cavie da persone senza scrupoli); 2) mettere a disposizione il proprio corpo sapendo che non è detto che ce ne sia un tornaconto personale, piuttosto un vantaggio per quelli che hanno lo stesso problema di salute.

Penso che rispetto a questo atteggiamento noi medici FC abbiamo le nostre responsabilità, così come abbiamo

degli obiettivi da perseguire. Senza la partecipazione dei malati la ricerca clinica FC non va da nessuna parte, questo deve essere chiaro ai medici come ai malati. Quindi, supponendo che a maggior informazione corrisponda maggior partecipazione, dovremmo cercare di informare di più, con maggiore competenza e chiarezza, in particolare sulla metodologia della ricerca clinica. Credo che non siano molti i malati che sanno che cosa vuol dire un trial “in cieco” o in “doppio cieco” o che cosa vuol dire “placebo”. Mi è capitato di sentire criticare l’assegnazione del placebo da persone con malattia FC, peraltro molto colte su altri aspetti scientifici: lo consideravano un intervento “eticamente” scorretto, o comunque un grosso limite alla partecipazione; come pure il timore profondo sul fatto che i reali effetti collaterali dei farmaci non siano comunicati e dietro alla facciata di un’apparente trasparenza ci siano oscure trame delle grandi aziende farmaceutiche. Dobbiamo fornire rassicurazioni sulla nostra capacità di vigilare, nel contesto di un’operazione graduale di “acculturamento” dei malati disponibili a questo (la famosa “education” tanto cara al mondo anglosassone), e in questo modo si può ottenere “condivisione” dell’insostituibilità del metodo scientifico. Metodo che prevede regole precise, che vanno a garanzia del malato stesso (per esempio l’adesione al programma di controlli previsti). Questo mi porta a pensare che sia giusto siano scelti i malati che danno più garanzie di aderire al piano del trial clinico. Non vedo corretta l’ipotesi, in caso di eccesso di candidature, della loro estrazione a sorte. La ricerca ha le sue regole e se queste sono rispettate ci sono maggiori probabilità di risultati attendibili, con ricaduta vantaggiosa per tutti. Questo principio dovrebbe essere accettato. La condivisione dei “fondamentali” del metodo di ricerca può rappresentare anche una tutela per il malato esposto agli attacchi mediatici di maghi e ciarlatani; inoltre, non è certo la firma dell’“informato consenso” prima di accedere al trial (un atto che spesso rischia di ridursi a pura formalità garantista) che può incentivare il sentimento della condivisione. E’ necessario, probabilmente, molto prima sentirsi “sulla stessa barca” della ricerca, medici e malati, proprio perché in possesso delle stesse conoscenze. Per questo vedrei bene il fatto che all’interno di ogni centro ci fosse la figura del medico che sa di dover svolgere d’ufficio (e non “a richiesta”) questa opera d’informazione, magari interloquendo preferibilmente con uno o più malati che potessero assumere una funzione di rappresentanza e soprattutto di veicolo di trasmissione di informazioni (i malati hanno e avranno sempre più in futuro i “loro” canali, si veda l’utile esperienza dell’iniziativa “IPaCOR”, Italian Patient Centered Outcomes Research).

Ci sarà comunque sempre un’ampia fetta di malati che non vuole più di tanto sapere e/o partecipare, soprattutto in un contesto culturale tradizionalmente deferente e passivo nei confronti del ruolo del medico e della medicina. Credo debba far parte dell’essere medico FC anche la capacità di rispettare la posizione di questi malati, che chiedono informazioni molto semplici, quel tanto che basta per poter sperare, e “affidano” e “delegano” ad altri la partecipazione, ed aspettano di trarne vantaggio. Nell’obiettivo etico del bene comune sta la grandezza di chi si offre di partecipare, e non a tutti deve essere richiesto di essere grandi. Gli incentivi economici favorirebbero

una maggior partecipazione? Non credo possano servire più di tanto. Il fatto inaccettabile mi sembra quello che quegli stessi malati paghino alla fine della sperimentazione (o le assicurazioni o il servizio sanitario paghi per loro) cifre inaccettabili per avere il farmaco che si sono offerti (gratuitamente) di sperimentare.

Mario Ricciardi, paziente e membro del Patients Advisory Board della LIFC e del gruppo “IPaCOR” (marioricciardi1982@gmail.com)

La storia del paziente M. e del Dr. R. R. fa riflettere su temi complessi e delicati che spaziano dal coinvolgimento dei pazienti nella ricerca, alla aderenza alle cure, al rapporto medico-paziente ed alle responsabilità etiche ed organizzative del medico al momento del reclutamento di pazienti in un trial clinico.

Tuttavia la cosa che più mi ha colpito sono i diversi punti di vista dei 2 protagonisti: il medico ed il paziente. Entrambe le prospettive sono condivisibili, ma entrambe purtroppo sono troppo lontane l’una dall’altra.

E’ giusto che il medico s’interroggi su quali siano i criteri migliori per scegliere i pazienti per un trial. E’ suo dovere riflettere sull’inclusione di un paziente che non si attiene alla terapia ed ai controlli programmati. E’ oltre ogni dubbio corretta la sua decisione di spiegare in modo aperto ed onesto ai pazienti come vengono selezionati i partecipanti ad uno studio, ed è giusto che lui stesso si interroghi sui costi della ricerca e sulla formazione del personale ad hoc.

Allo stesso modo non si può biasimare il paziente che si ripresenta dal suo medico solo per prendere parte ad uno studio di un nuovo farmaco correttore. Chi non vorrebbe provare un farmaco nuovo in grado di migliorare la propria qualità ed aspettativa di vita?

La domanda che però non viene affrontata o meglio viene troppo in fretta risolta è la seguente: perchè un paziente si fa vivo con il proprio medico solo quando c’è un nuovo potenziale farmaco da provare in via sperimentale? Questa domanda presuppone risposte complesse e solo in parte riassumibili con il termine “insicurezza”. Qual’è infatti l’insicurezza del paziente? O meglio, quali sono al contrario le sue sicurezze e certezze?

La certezza di noi pazienti è che vogliamo le migliori cure possibili. La sicurezza di noi pazienti è che siamo pronti a renderci disponibili, a stancarci, ad impegnarci per ore ed a percorrere molti km al giorno in cambio di una speranza. La sicurezza di noi pazienti è che siamo disposti a fidarci della ricerca anche quando dopo molti anni sembra che non concluda nulla... e tutto questo non perchè siamo ingenui, ma perchè non possiamo fare altro. Noi pazienti abbiamo bisogno di credere nella ricerca, abbiamo bisogno di sperare in qualcosa di nuovo. Il medico da parte sua ha un compito importantissimo che non solo è quello di curare ma è anche quello di stimolare il paziente a fidarsi e per farlo deve renderlo partecipe, deve spiegare l’importanza di quello che si sta facendo e deve riuscire a pensare ad una ricerca vicina al paziente, in grado di fornire non solo speranze grandiose di cure, ma anche piccole ma non meno importanti risposte in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti stessi. Proprio in quest’ottica il gruppo IPaCOR sta cercando di sviluppare una sinergia tra medici ricercatori e pazienti nel tentativo di

fornire risposte reali a problemi importanti non solo per la medicina ma soprattutto per la qualità di vita del paziente.

Cristiana Risso, psicologa, Torino (Centro Pediatrico)
(rissocristina@yahoo.it)

La presentazione del caso di M. risulta molto suggestiva e spinge a riflettere su varie questioni. Innanzitutto la ricerca clinica, come ogni ricerca scientifica, è una forma di produzione di conoscenza. Come tale essa non può prescindere da uno specifico inquadramento interpretativo: essa non è mai neutra, ma sempre iscritta all'interno di una specifica forma di codificazione disciplinare. Ogni disciplina (ed evidentemente la stessa biomedicina) è definita da un campo d'oggetti, da un insieme di metodi, da un corpus di proposizioni considerate come vere, da un gioco di regole e definizioni, di tecniche e di strumenti. Inoltre deve rivolgersi ad un piano di oggetti determinato e deve potersi iscrivere all'interno di un certo orizzonte teorico (Foucault, 2004). Le stesse norme di conduzione dei trial e, a livello microscopico, le specifiche modalità di conduzione di ogni singola ricerca clinica implicano la scelta di una serie di criteri di inclusione e di esclusione, la definizione di un campo, la scelta di talune metodiche. Ovviamente chi stabilisce tali regole non è il singolo individuo, ma una comunità scientifica o, di volta in volta, i membri che ne sono riconosciuti come legittimi rappresentanti. Evidentemente, quindi, la produzione di un sapere è anche una forma di potere: la possibilità di controllare un discorso e l'opportunità di scegliere dove indirizzarlo: come orientare un certo studio o dove dirigere un preciso interesse di ricerca. Se in epoca passata il sapere/potere biomedico era rigidamente controllato e detenuto dagli specialisti, attualmente anche altre figure stanno acquisendo rilevanza. Il ruolo sempre più importante dell'associazionismo, insieme all'avvento dei nuovi media che facilitano l'accesso e la circolazione d'informazioni, hanno consentito la formazione di "pazienti esperti". Epstein (1995) definì per esempio in questi termini gli attivisti anti-AIDS, che acquisirono specifiche competenze socio-culturali, costituendosi come partecipanti credibili nel processo di costruzione del sapere biomedico. Questi pazienti acquisirono specifiche competenze culturali; svilupparono la capacità di presentarsi come rappresentanti credibili di un certo gruppo sociale; coniugarono argomenti metodologici (o epistemici) ad argomenti morali (o politici) e presero parte ai dibattiti pre-esistenti sulla ricerca clinica.

Anche i pazienti con cui ci relazioniamo quotidianamente sono "esperti", la malattia cronica che accompagna per forza di cose una persona per tutta la vita, fa sì che i pazienti diventino i migliori conoscitori di se stessi, dei farmaci che tollerano meglio, di quelli che hanno un effetto immediato e corposo e di quelli che invece servono a poco. Ognuno inoltre è portatore della propria storia clinica, affettiva, lavorativa.

Prendiamo in considerazione le domande con cui si conclude la presentazione del caso: "Chi ci forma per la ricerca? Chi ci dà le risorse?..." E' difficile, è vero, manca il tempo, la burocrazia non aiuta, forse ci viene chiesto troppo. E ora pensiamo ad M.: se anche lui avesse la sensazione che le richieste che sente rivolte a sé (immagina, percepisce) sono troppe o troppo "alte"?

Equipe curante da un lato e i pazienti dall'altra fanno

entrambi i conti con i limiti, le resistenze, le possibilità di ognuno. Dovremmo sempre avere in mente che la proposta del programma terapeutico è un'offerta, un'opportunità che il paziente può o meno fare propria e accogliere. E' possibile che i pazienti, questo paziente, senta di non farcela, di non avere le risorse per attenersi scrupolosamente alle cure; questo può essere uno dei significati della sua discontinuità. Sarebbe bene dunque cominciare ad ascoltare e capire le aspettative di M., le sue reali possibilità, il livello minimo concordabile per un programma terapeutico che abbia una tenuta nel tempo. E ancora chiediamoci: Qual è la rappresentazione che M. ha del medico e del suo rapporto con lui? Terapia e ricerca: che significati attribuisce a queste due prospettive? Cosa sa e cosa accetta della propria patologia?

Il punto di partenza potrebbe essere dunque proprio quello di "attivare un canale informativo", possibilmente non a senso unico, una conoscenza dell'idea che il paziente si costruisce della relazione con i curanti, della terapia e della ricerca; arrivare a formulare un accordo di lavoro. Forse sarebbe più proficuo parlare di "canale comunicativo" che porta con sé l'intrinseco significato di scambio e bidirezionalità.

Riferimenti bibliografici

- Epstein S., 1995. *The Construction of Lay Expertise: AIDS, Activism and the forging of Credibility in the Reform of Clinical trias*, in *Science, Technology & Human Values*, 20:4:408-437
- Foucault M., 2004. *L'ordine del discorso e altri interventi*, Torino, Piccola Biblioteca
- Vanni F (a cura di), 2005. *Adolescenti, corpo e malattia, ragazzi e ragazze che si ammalano: l'esperienza soggettiva e la cura*, Franco Angeli, Milano

Sergio Oteri, psicologo, Messina
(oterisergio@virgilio.it)

La partecipazione, l'inclusione/esclusione alla ricerca è una questione che impegna il clinico-ricercatore sotto diversi profili. Dove s'interrompe l'intervento terapeutico e dove inizia il protocollo di ricerca, e quali sono le esigenze e gli obiettivi perseguiti da sperimentatore e paziente? Certamente tali questioni impongono una riflessione profonda circa i complessi meccanismi psichici e le dinamiche relazionali che intervengono nel determinare dei comportamenti che talvolta appaiono, sotto una prima analisi logico-razionale, incomprensibili. Come nel caso di M. spesso i pazienti con Fibrosi Cistica e più in generale con una patologia cronica sono incostanti, ambivalenti, alternando un atteggiamento schivo, sfuggente ed evitante, ad una richiesta di partecipazione, contenimento e supporto emotivo-relazionale con il clinico che può disorientare e confondere proprio a causa della sua incoerenza.

L'ambivalenza degli atteggiamenti e dei comportamenti rimandano alla più ampia questione dell'aderenza alle terapie che spesso ne pregiudica la loro potenziale efficacia, tanto da impegnare negli ultimi anni clinici e ricercatori nell'intento di individuare e ridurre gli ostacoli che compromettono una buona compliance (S.W. Butterworth, 2008).

Tale alternanza di atteggiamenti del paziente devono essere letti all'interno del continuo e faticoso processo di accettazione ed adattamento ad una patologia cronica ad andamento progressivo ed infausto. Come scrive lo

psicoanalista francese Didier Anzieu (1985) *“La sofferenza fisica e l'incertezza per il futuro impongono al soggetto un percorso di gestione ed elaborazione della precarietà e vulnerabilità, di cui la patologia cronica è portatrice. Il soggetto vive sul proprio corpo l'ineluttabile presenza di una «ferita narcisistica» che spezza l'illusione di impenetrabilità e solidità dei confini corporei, costringendolo ad una risignificazione della propria identità psicocorporea e ad una ridefinizione dei propri vincoli”*.

Il continuo confronto con la precarietà della propria condizione psicocorporea rappresenta un attacco continuo al proprio Sé e alla propria progettualità. Nella patologia la rappresentazione soggettiva del tempo può subire una distorsione, in quanto nella progettazione della propria esistenza bisogna fare i conti con la necessità di integrare il concetto di malattia quale portatrice di elementi perturbanti che minano costantemente l'equilibrio psichico soggettivo. All'interno dell'esperienza di malattia la proiezione progettuale del proprio Sé, fa costantemente i conti con la presenza di vincoli, limitazioni e fantasie che determinano spesso una reattività emotiva di tipo ansioso-depressivo che pregiudica la collaborazione del paziente e la sua costanza.

L'incombenza incessante di riaccensioni respiratorie, di amari responsi dell'antibiogramma, delle deflessioni spirometriche, di emottisi e quant'altro rappresenta un continuo attacco al proprio senso di coesione identitaria e di stabilità di fronte ai quali l'apparato psichico deve mobilitarsi massivamente al fine di arginarne l'impatto destabilizzante della realtà clinica. I tentativi di adattamento alla patologia cronica possono essere molto differenti da persona a persona, in linea con le diverse sfumature e caratteristiche personologiche e delle risorse intra ed interpersonali a loro disposizione, tanto da poter osservare modalità reattive che coprono tutto lo spettro comportamentale; credo che tutti noi, nella pratica clinica, abbiamo potuto riscontrare un atteggiamento di totale e assoluta focalizzazione sulla patologia da parte di alcuni pazienti, comportando un'ansia ed una preoccupazione talvolta non commisurata alla condizione clinica reale, ad un atteggiamento, da parte di altri pazienti, di apparente e disarmante indifferenza riguardo l'andamento della propria condizione clinica, pur di conservare l'idea di una vita “normale” e simile a quella dei propri pari. Io leggerei questi due opposti comportamentali quali manovre psichiche di fronteggiamento ed adattamento alla malattia dove un polo rappresenta un tentativo di controllo della malattia attraverso il fare e l'altro invece il ridimensionamento del potenziale distruttivo della malattia tramite la negazione. L'io mette quindi in atto un complesso ed articolato sistema difensivo, volto ad arginare le fantasie angosciose connesse alla patologia. Se però da un lato i meccanismi di difesa, che vengono messi in atto inconsciamente, hanno la funzione di arginare un'angoscia, altrimenti destabilizzante, da un'altra prospettiva producono inevitabilmente un abbassamento del livello di coscienza del soggetto circa la propria situazione. La negazione del potenziale infausto della malattia si può ottenere esclusivamente allontanando-rimuovendo dalla propria coscienza una realtà clinica che diventerebbe una disarmante fonte di sofferenza. In tale dinamica psichica è sempre molto difficile per il paziente, ma anche per l'equipe curante, destreggiarsi tra la necessità di sapere, con il rischio di essere destabilizzati dalla “pura verità”, e il bisogno di negare, allontanando l'impatto emotivo che la “dura realtà” potrebbe comportare in chi soffre e in chi si prende cura di lui.

Quante volte di fronte alla comunicazione di un peggioramento clinico alcuni dei nostri pazienti e dei loro familiari si sono mostrati inaspettatamente stupiti e disorientati, come se fino a quel momento avessero vissuto immersi nella convinzione che la loro situazione clinica fosse di gran lunga migliore da quella descritta? Oppure quante volte un evento improvviso quale un'emottisi o uno pneumotorace sembrano improvvisamente slatentizzare nel paziente quell'angoscia stratificatasi negli anni, ma che ancora non si era manifestata apertamente alla coscienza, gettando il paziente nella brusca visione di una condizione di malattia? Nel bilancio del funzionamento dinamico della psiche ciò che viene celato alla coscienza, prima o poi si manifesterà in un modo o nell'altro. Credo pertanto che tutti coloro i quali si occupino di patologia cronica debbano tenere in forte considerazione tali dinamiche intra ed interspichiche per poter avere gli strumenti interpretativi sufficienti per comprendere il senso di alcuni comportamenti e/o atteggiamenti talvolta apparentemente incoerenti.

Forse questa chiave di lettura potrebbe spiegare l'atteggiamento del paziente/cebiatto che oscillava tra la curiosità di sapere, conoscere, partecipare e l'istintiva pulsione a scappare, nascondersi, scomparire nel fitto bosco dove sottrarsi alla minacciosa presenza di chi può ferire, danneggiare, rompere quell'illusorio e fragile equilibrio costruito fino a quel momento. Inseguire o aspettare, il rischio di indurre la fuga credo sia in entrambe le posizioni e allora solo una profonda comprensione del vissuto di colui che ci sta di fronte può consentirci di regolare il ritmo e le modalità relazionali più opportune per la costruzione di un rapporto di fiducia.

Riferimenti bibliografici

- Anzieu D., 1985 *“L'io pelle”*, ed. Borla, 1987
- Butterworth S.W., 2008 *“Influencing Patient Adherence to Treatment Guidelines”*, in Vol. 14, No. 6, S-b July 2008 *JMCP Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*
- Lingiardi V., Madeddu F., 2002 *“I meccanismi della difesa. Teoria, valutazione e clinica”*, ed. Raffaello Cortina

Rita Nobili, psicologo, Milano (ritamaria.nobili@virgilio.it)

La situazione proposta dal dr. R. R. permette diverse riflessioni circa la selezione dei pazienti per uno studio, il rapporto reciproco tra clinica e ricerca, l'aderenza del paziente al progetto terapeutico. Solo per comodità espositiva analizzeremo separatamente questi aspetti.

Rispetto alla selezione dei pazienti per uno studio occorre sottolineare che questa scelta deve essere definita a monte, ossia nel protocollo di studio, e deve essere inscindibilmente connessa all'ipotesi che si intende sottoporre a verifica. In altre parole, perché qualsiasi progetto di ricerca sia scientificamente valido – e dunque eticamente accettabile – occorre una rigorosa definizione dei criteri di inclusione ed esclusione, la cui funzione è quella di ridurre al minimo l'influenza di variabili confondenti, che potrebbero, ove non tenute sotto controllo, inficiare i risultati dello studio stesso. Inutile ricordare che se i risultati di uno studio non sono scientificamente affidabili, il problema per i pazienti non è più se il singolo abbia potuto partecipare o meno, ma quanto

venga danneggiato l'intero gruppo di pazienti da uno studio mal fatto e quindi da un'occasione persa per tutti. Dunque, la tutela del "gruppo pazienti" sta nella realizzazione di studi scientificamente affidabili. Dobbiamo insistere sul concetto di gruppo perché le scoperte non possono essere viste come un'opportunità per il singolo, che giunge ad ottenere un risultato in concorrenza ed in antagonismo con gli altri. Se uno studio è ben condotto e fa emergere risultati incontrovertibili ciò diventa un vantaggio per chi vi ha partecipato allo stesso modo che per chi non ne ha fatto parte. Dunque l'educazione alla ricerca dei pazienti consiste esattamente in questo: nel renderli consapevoli che la partecipazione ad uno studio è un vantaggio per il gruppo non necessariamente per il singolo. Infatti un aspetto che spesso i pazienti sono resistenti a rilevare è il fatto che in molti studi – soprattutto quelli sui farmaci – esiste spesso un braccio placebo: ossia tra i partecipanti un gruppo assume una sostanza inerte e non il farmaco, magari considerato miracoloso nelle aspettative. Ecco allora l'importanza di un'educazione alla ricerca che sia basata sul fatto che non potendo tutti partecipare a tutte le opportunità, ognuno può contribuire per la sua parte al benessere di tutto il gruppo, ponendo il massimo impegno nella partecipazione a quegli studi per cui è il miglior candidato. In questo i clinici/ricercatori devono stare molto attenti a non cadere in trappole di onnipotenza. È questo il genere di trappole in cui si cade quando si fanno scelte arbitrarie o forzate per inserire in uno studio il paziente che si ha a cuore piuttosto che quello che dà le migliori garanzie di portare a termine nel migliore dei modi lo specifico compito di partecipare a quello specifico studio. Dunque estrarre a sorte potrebbe essere una valida possibilità quando ci fossero troppi pazienti con le stesse caratteristiche e nella stessa misura rispetto al numero di soggetti che possono entrare in uno studio controllato. Diversamente, tirare a sorte davvero costituirebbe un bias di selezione. Inserire pazienti in uno studio non è un'operazione di democrazia per cui tutti devono avere le stesse possibilità. Questo aspetto è pertinente all'accesso alle cure. L'inserimento in uno studio per non rappresentare uno spreco di risorse ed un inganno per i pazienti deve tenere rigidamente conto dei criteri che minimizzano la confusione circa le cause cui poter attribuire i risultati ottenuti. Questa è una delle ragioni per cui pazienti con limitata aderenza alle cure non vengono inseriti nei trial. La ricerca è un patto tra chi la conduce e chi vi partecipa per realizzare un progetto di studio, che dovrebbe offrire migliori possibilità di cura a tutti. Se non si ha la certezza che il partecipante esegua il suo compito con il massimo impegno tutto il progetto naufraga non potendosi capire se ciò che si sta sperimentando è efficace o meno.

Inoltre quando si ha a che fare con un paziente che non si cura come concordato, occorre affrontare, con rispetto e delicatezza, questo comportamento direttamente con l'interessato/a. Prima di dedurre che le motivazioni del/la paziente riguardano l'insicurezza o una tendenza alla fuga – il nostro Dr. R. R. lo dice, magari a ragione, ma senza darne alcuna motivazione - occorre valutare quale impegno l'interessato/a è disposto/a a mettere nella propria cura. Se è vero che esistono barriere personali, oggettive, psicologiche, sociali che ostacolano l'adesione alla cura esiste altresì il fenomeno della non aderenza volontaria, ossia la scelta consapevole da parte del paziente di non seguire alcune prescrizioni. Questa

scelta può essere pienamente consapevole, anche per quanto riguarda le conseguenze della scelta stessa nel breve o lungo periodo, o può essere basata su preconcetti riguardanti ad esempio la non utilità delle prescrizioni.

Infine, se è vero che "l'adesione alla ricerca clinica comporta per noi un maggior impegno e l'attenzione a molti dettagli organizzativi", l'attenzione ai dettagli clinici dovrebbe far parte della prassi quotidiana. Pensare di necessitare di uno "staff per la ricerca" e di "personale ad hoc" significa immaginare una separazione concettuale tra clinica e ricerca, mentre l'una non può esistere senza l'altra. Significa inoltre privare i clinici della possibilità di realizzare la propria creatività elaborando – e concretizzando in trial - ipotesi di studio che possono nascere proprio dalla prassi clinica quotidiana, che è una straordinaria occasione di apprendimento continuo. Semmai, quando le forze disponibili non sono tali da permettere di partecipare a tutti gli studi, ogni gruppo di lavoro dovrà fare una selezione ragionata scegliendo le opportunità di studio che meglio può realizzare. Quanto al consenso informato, è importante ricordare che qualunque atto, anche ordinario, necessita del consenso del paziente. Dunque è la formazione di base degli operatori a dover includere l'addestramento alla relazione – più che alla comunicazione – con il paziente e con la sua famiglia.

Renato, paziente adulto

Appena finito di leggere l'articolo per la prima volta ho pensato: "la solita lettera da intellettuale, col senso tutto da scoprire". Invece, stranamente, il senso stavolta mi è stato chiaro quasi da subito, sperando di non aver frainteso tutto. Chiedere ad un paziente come selezionare le persone adatte per una eventuale sperimentazione di farmaci potenzialmente efficaci può portare ad una sola e ovvia risposta: chiunque vorrebbe partecipare.

Eppure sappiamo tutti che non può essere così. Tutti abbiamo grandi speranze in questi "correttori e potenziatori", visto che da anni è di dominio pubblico che una eventuale soluzione al problema si può avere solo "correggendo" il difetto di base. Come è anche noto che correggere il difetto avendo i polmoni compromessi non può avere una efficacia pari a quella che si può avere su polmoni relativamente "puliti".

Se allo scrivente venisse chiesto di selezionare dei soggetti indicati più di altri per la sperimentazione, sicuramente escluderebbe (ragionando sulla base della sola esperienza personale da paziente e non sulla base di conoscenze mediche approfondite) la maggior parte dei bambini e adolescenti, ossia soggetti con una situazione tale da poter essere tenuta sotto controllo per un lasso di tempo tale da garantire anche per loro, salvo incidenti di percorso dovuti a fattori esterni ai quali siamo tutti esposti indistintamente, la fruibilità delle terapie una volta terminati gli step della sperimentazione, in condizioni tali da trarre reale beneficio dalle terapie stesse. Stesso discorso per i soggetti poco volti alle terapie, visto che probabilmente potrebbero essere molto tentati a mollare tutto al primo intoppo o segnale di una eventuale non efficacia dei percorsi intrapresi in relazione alle loro aspettative. Discorso a parte meritano i soggetti in condizioni tali da non garantire l'efficacia delle terapie, per i quali serve un

accuratissima valutazione dei medici sul da farsi.

I soggetti più indicati a parere dello scrivente sono coloro che, come tutti, credono e sperano in una buona efficacia delle terapie proposte senza vedere in esse la soluzione: coloro che continuano imperturbati ad eseguire le terapie e cercano di riguardare e migliorare la loro condizione non in funzione di questa terapia, ma in funzione della loro vita e della terapia, questa o altre che siano, tra uno o tra cinque anni, tra due o sei mesi. E' infatti noto che probabilmente si è imboccata la strada giusta, ma da qui a rendere questo capitolo definitivamente chiuso di strada da fare ce n'è tantissima. Sicuramente potenziare i canali del cloro darà una spinta, non solo fisica, sempre maggiore e potrebbe rappresentare un lieve ritorno ad una normalità che non abbiamo mai sentito nostra perché non c'è mai stata, comunque consapevoli di non poter cancellare il passato, o di sospendere da un giorno all'altro tutte le terapie.

Certo è che avere un apporto di sodio e cloro "normalizzati", potrebbe portare ad una diminuzione delle complicanze non direttamente collegate all'apparato respiratorio, e ciò sarebbe un grandissimo vantaggio che ci consentirebbe di concentrare tutte le energie nella lotta agli aspetti più forti della patologia.

Nessuno è nessuno per scegliere, ma qualcuno dovrà pur farlo. Lo scrivente è la prima persona che vorrebbe poter partecipare alle sperimentazioni di questi correttori e potenziatori, ma non può imporre nulla al proprio team di medici, che saranno oculati ed accuratissimi come sempre nella selezione, di cui spero vivamente di far parte.

Gerardo, paziente adulto

Ho 28 anni e sono affetto da fibrosi cistica. Ho scoperto la malattia quasi 8 anni fa, quando avevo poco più di 20 anni, e da lì in poi, la mia vita è cambiata. Mi sono dovuto abituare a nuovi ritmi di vita, alle terapie giornaliere e a ricoveri periodici. D'altronde, purtroppo, non c'è scelta, ci si deve abituare, si deve imparare a convivere con la malattia, come se fosse quasi una compagna di vita, che, però non ti aiuta, che non ti sta accanto, ma che anzi ti mette spesso i bastoni fra le ruote. Bisogna abituarsi soprattutto a sopportare le tante terapie alle quali siamo costretti a sottoporci quotidianamente, in quanto ad oggi non esiste una cura definitiva.

Io devo ringraziare Dio, i medici del centro dove mi curo ma soprattutto la ricerca....Dal 1989, anno in cui è stata isolata la proteina CFTR, il cui malfunzionamento provoca la malattia, la ricerca ha messo a punto nuovi farmaci e nuove terapie che hanno consentito il miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti e l'aumento delle aspettative di vita.

Ma oggi il malato vuole di più! La ricerca vuole di più! L'obiettivo è sconfiggere la malattia e, grazie all'impegno dei ricercatori, questo obiettivo è abbastanza vicino, tutti noi, in questi ultimi mesi stiamo vivendo con la speranza che presto i nuovi farmaci, potenziatori e correttori della proteina vengano approvati e immessi nei protocolli terapeutici.

Per arrivare a questo è necessario che si concludano i trial di sperimentazione sull'uomo; su quegli uomini e quelle donne che hanno accettato di farne parte. E se fosse capitato a me? Me lo chiedo spesso ...se al centro mi chiedessero di prendere parte ad un trial? Beh non esiterei un minuto. Non è semplice mettere a "disposizione" il proprio corpo, la propria "salute" per provare qualcosa che potrebbe non

funzionare o magari nuocerti. Ma io lo farei, per vari motivi:

- Innanzi tutto per me stesso, perché in un malato c'è sempre la speranza di guarire; molti, disperati, nell'attesa del farmaco "risolutore" si aggrappano a tutto pur di vivere a volte più delle persone sane. Quindi ritengo che l'opportunità di provare un nuovo farmaco sia una mezza vittoria.
- Lo farei perché SI DEVE FARE. Un malato deve avere sempre la forza e il coraggio di provare, provare a fare tutto il possibile. Tutti noi abbiamo una forza interiore che viene dalla malattia, dal volerla vincere con ogni mezzo: provare un nuovo farmaco che potrebbe essere la salvezza; **MAGARI DICO IO !!!!!**
- Lo farei per un doveroso aiuto verso coloro che verranno dopo di me. Penso che cogliere un'opportunità del genere richieda una grande sensibilità e la soddisfazione di pensare che tramite me molti altri continuino a nutrire la speranza di una vita migliore..... un po' come lasciare qualcosa di bello alle generazioni future.

Lo so, in tutto questo voi direte: ma non hai paura? Beh, non posso nasconderla, non sarebbe una scelta facile da attuare, non so neanche come la prenderebbe la mia famiglia, ma so di certo che, come dice Nelson Mandela: "Ho imparato che il coraggio, non è la mancanza di paura, ma la vittoria sulla paura. L'uomo coraggioso, non è colui che non prova paura, ma colui che riesce a vincerla." Se nessuno mai si fosse sottoposto alle primissime cure scoperte, ai primissimi aerosol, ai primissimi antibiotici, noi oggi non saremmo qua a parlarne. E' grazie a chi scopre, attraverso la ricerca, grazie a chi ci studia, e grazie a chi la prova sulla sua pelle, che oggi possiamo dire: "noi ci siamo, noi stiamo combattendo". Ho visto molti bambini e ragazzi in reparto, che ancora non accettano le terapie consuetudinarie, bambini che si chiedono perché loro devono fare gli aerosol o la pep e molti altri non fanno niente. Ebbene, pensare che, in questo momento, ci siano altri malati, che si stanno sottoponendo a terapie innovative anche per noi e soprattutto per le nuove generazioni, beh, questo mi riempie di gioia, e mi fa dire di SI alla sperimentazione sull'uomo. Perché è l'unica soluzione possibile per ricercare la tanto attesa cura, e per far in modo che, in un futuro non troppo lontano secondo me, quegli stessi bambini possano non fare più gli aerosol o la pep, possano vivere come meritano, possano correre a perdifiato e gridare al mondo la loro felicità. Spero che tutto questo mio commento personale, che non è un grido di dolore, ma di speranza, possa arrivare ai grandi "pezzi da 90" dell'industria farmaceutica mondiale, perché noi, come tutti, vogliamo vivere, e vogliamo vivere sereni, senza più angosce e paure, senza più rinunce, senza dover nascondere la nostra situazione, senza pensieri... liberi di vivere come tutti!

Daniela, paziente adulta

In questo allegato "partecipazione alla ricerca" avverto la perplessità del paziente sulla sperimentazione di eventuali farmaci correttori che dovranno essere sperimentati e provati su di lui, esitazione e incertezza a mio avviso molto

comprensibili, in quanto significherebbe, probabilmente, esporsi a rischi rilevanti dopo l'assunzione di farmaci su cui non esistono ancora studi sugli effetti che possano dare al paziente.

La partecipazione alla ricerca è fondamentale per un paziente fc, i dati ci dimostrano che con la ricerca e la sperimentazione le aspettative di vita, in termini di età, sono notevolmente migliorate, ma non scordiamoci che dietro alla sperimentazione ci possono essere pazienti che, acconsentendo alla sperimentazione medesima, possono subire danni polmonari o effetti collaterali non poco rilevanti.

Parlo con cognizione di causa e per esperienza personale in quanto ho conosciuto pazienti fc che avendo provato farmaci in via di sperimentazione hanno subito danni notevolmente rilevanti.

Quindi perché rischiare di compromettere lo stato di salute di un paziente? Perché mandare in fumo anni e anni di sacrifici finalizzati a mantenere costante la funzionalità respiratoria?

Trovo la scelta iniziale del paziente "M" coraggiosa ma altrettanto incosciente, poi ovvio bisognerebbe sapere la gravità della sua malattia, se fosse ad uno stadio al quanto preoccupante, perché non tentare, ma se il suo stato di salute e funzionalità respiratoria fossero buoni, perché rischiare anche quell'1% di peggiorare la situazione attuale; quindi se c'è diffidenza da parte del paziente è alquanto comprensibile.

"M" non sta fuggendo, si sta semplicemente tutelando da eventuali e possibili peggioramenti del suo stato di salute. Quindi la sua non la definirei "insicurezza" ma "autotutela". Sicuramente se gli studi negassero un peggioramento critico nell'assunzione di questi farmaci "M" si sottoporrebbe senza esitazioni alla sperimentazione del medesimo farmaco.

Il paziente che partecipa a questo tipo di ricerche (sperimentazione di farmaci) lo fa, a mio parere, perché non riesce a vedere nessun'altra via di uscita se non il trapianto, per cui data la gravità della sua situazione, è disposto, nonostante gli eventuali rischi, a provare e contribuire così alla ricerca.

Se oggi molti pazienti, grazie ai farmaci, trovano ogni giorno sollievo, lo dobbiamo ai progressi di ricerca che ci sono stati in questi anni e grazie a tutti quei pazienti che si sono sottoposti finora alla sperimentazione.

Lorenzo, paziente adulto

Leggo con attenzione più volte e mi sembra di ripercorrere la mia vita da paziente con F.C.... Ho 44 anni e non nego che talvolta ho tralasciato la terapia dando però sempre molta importanza ai farmaci per me salva-vita, come l'insulina. Credo che sia "normale" ed allo stesso tempo "impossibile" riuscire ad eseguire le terapie prescritte dai medici per tutti i giorni, per anni, soprattutto quando si è "giovani". Poi, crescendo, ti accorgi che se non prendi gli enzimi ti fa male la pancia... quindi li assumi con più regolarità. Per non parlare poi della terapia di base (per me la più noiosa)... se la fai costantemente tutti i giorni 2 volte al giorno ti senti meglio, più vitale, con i polmoni più liberi ed inoltre non tossisci in continuazione (che è anche brutto ed antipatico per chi ti sta vicino). Più cresci e più sei "ligio al dovere": incidono la maturazione, il progredire della malattia, amici con i tuoi

problemi che nel frattempo sono mancati... (la paura fa 90 a volte anche 100!).

La ricerca è tutto! Sono fiducioso nei medici che passano la vita a cercare di migliorare la nostra qualità di vita e sono sicuro che presto si arriverà a risolvere la malattia. Mi fido ciecamente dei medici e del loro lavoro. Ne è la riprova che sono 40 anni e più che sono in cura nei vari centri specializzati. In questi anni sono stati fatti enormi passi in avanti sulla qualità della vita (arrivare a 20 anni, un paziente con F.C. era il massimo attendibile)... io ne sono la prova vivente che ne ho 44!!

Essere inserito in un "bias" di selezione non so... ecco forse lì mi sentirei un pò come quel cerbiatto che guarda, osserva, e poi "forse" scappa. Sarebbe da vedere cosa prevede il "trial"... anni fa (esattamente 14) partecipai al programma "Exercise 2000" che fu una bella cosa e ne provai un netto miglioramento in quei mesi. Certo è che nessuno vorrebbe essere usato come "cavia", quindi confido nella massima chiarezza da parte dei medici nello spiegare bene in cosa consista e quali siano i parametri di selezione. Buon lavoro!

Lodovico, paziente adulto

Leggo le parole del Dr. R. R. e ...quanta roba in una sola pagina!!! Provando a fare un po' d'ordine, direi che i concetti principali si riassumono in: fiducia, speranza e scelta.

In tutta la lettera ciò che salta agli occhi, provando a leggere tra le righe con una mentalità da paziente che in parte si riconosce in M., sembra che sia la paura di negare una speranza, che è presente nella mente del dottore e la fa un po' da padrone, una paura che paradossalmente è il risultato della somma delle sue certezze e conoscenze.

La speranza che noi pazienti, e con noi le famiglie, riversiamo sulla ricerca, non solo è una folle corsa contro il tempo, ma è anche logorante da punto di vista fisico e mentale. Può sembrare incredibile, e a volte la cosa sconvolge perfino me stesso, ma la forza che riusciamo a tirare fuori dalla possibilità di sperare, è qualcosa che fisicamente è impossibile da capire figuriamoci spiegare, per quanto consapevoli che al momento le soluzioni reali sono poche e per niente semplici. Facile quindi pensare ai sacrifici che i pazienti possono voler affrontare per avere anche solo una speranza in più, ma è una speranza che è già stata riposta a priori nel Dr., di fiducia.

La cosa che maggiormente mi ha spaventato, quando ho cominciato a essere consapevole del mio problema, è stato il realizzare che non ero padrone della mia vita. Non sto dicendo in maniera totale, nessuno in quel senso lo è, ma nello specifico. Oltre al fattore destino che accompagna tutti dalla nascita e con il quale tutti siamo stati abituati a convivere fin dalle prime ore, si aggiunge un fattore in più, che crea pressione e alimenta insicurezza. Ecco che una persona, con maggiore pressione, è una persona che sa di non potersi permettere decisioni sbagliate, che vede il margine di rischio ridotto, ma non si tratta di fiducia verso terzi, si tratta di fiducia in noi stessi. Ma al momento che M. si presenta alla porta del Dr., è proprio lì che M. mostra a lui tutta la fiducia che prima ha trovato dentro di sé, che dopo ha messo totalmente nelle mani del Dr. e che quest'ultimo deve usare per poter sviluppare al meglio il suo lavoro. Fosse anche per soli 2 anni come nel caso di M.

La fiducia è un sentimento, è un fenomeno umano e come

ogni sentimento o fenomeno umano, oltre ad avere un inizio ed una fine, ha necessità di essere alimentato da entrambi le parti. Quando questo avviene, credo che sia una dimostrazione tale di forza che deve obbligatoriamente liberare il dottore dalle insicurezze generate dalla paura di sbagliare. Ciò che più mi dispiacerebbe è sapere che questa fiducia è stata tradita, affidando la possibilità di dare una speranza al caso, anziché sulla base di decisioni ponderate o istintive che siano. Magari il caso è la cosa più giusta dal punto di vista etico e sociale, ma è sbagliato per questo mondo, perché nel mondo fc non c'è spazio né per la giustizia né per la ritirata. Le regole sono semplici e devi sempre farti trovare pronto, non ti dà scelta. La fc batte e disegna una strada che chi si trova, per destino o per volontà, a percorrere, non può far altro che seguire fino in fondo, con tutte le consapevolezza del caso. La fc non dà mille possibilità, né dà una soltanto e se da una parte non ti dà neanche il tempo di fermarti un po', dall'altra ti rende chiara la direzione da prendere e ti dà la possibilità di dare un senso al tuo viaggio per quanto lungo sia. E se il lusso della scelta non è concesso ad un paziente, non deve essere concesso neanche a chi si trova dall'altra parte della barricata, non per rappresaglia, ma perché non si può andare tutti in una direzione seguendo regole diverse. Non qui.

Ecco che anche nel caso della possibilità di inserire un paziente in un progetto di ricerca, va benissimo il canale informativo, se serve a sgravare il lavoro del medico nella sostanza, ma non nella forma, poiché penso che la parola ultima deve essere del medico stesso, nel quale il paziente ha riposto la sua fiducia e che si aspetta di vedere in prima linea nella "sua" battaglia personale. Certo, forse la possibilità di errore è alta da parte del medico, ma l'esperienza deriva dall'errore stesso, non dal caso.

Marco, paziente adulto

Personalmente penso sia molto importante la ricerca e i progetti ad essa iscritti. Relativamente al reclutamento dei pazienti, credo si lavori per un benessere comune. Chi è stato scelto è perché rispondeva a quei canoni; chi non è stato scelto nonostante rispondesse a tali canoni è perché la sua storia doveva andare così. Non ci sono molte spiegazioni su chi e come. Personalmente credo che molte cose si riducono semplicemente alla nostra storia: "E' così che deve andare".

L'obiettivo della ricerca è migliorare le condizioni del paziente ed è interesse di quest'ultimo che ciò avvenga. Purtroppo fatti quotidiani e cronache recenti ci insegnano che questo non è sempre l'interesse di ricercatori e medici che piuttosto inseguono fama e interessi personali che poco hanno a che fare con il benessere del paziente.

Massimo, paziente adulto

Quale è il mio pensiero? Vivendo con tale patologia da quasi 40 anni ho visto passare davanti ai miei occhi varie generazioni di pazienti e medici. Per quanto riguarda i pazienti ognuno è un caso a sé, sia a livello clinico che psicologico e va valutato singolarmente in base alla terapia che lui ritenga più efficace, ovviamente sempre previa valutazione dei medici (delle dottoresse!). Essere inserito in un progetto di ricerca non vuol dire che possa riscontrare dei vantaggi per lo stato di salute.

Sulla domanda: "Chi dovrebbe entrare in questo progetto" non credo di volerne fare parte essendo paziente adulto di una certa età ed essendo in lista di attesa per il trapianto. Credo sia opportuno fare entrare i più piccoli di noi per dargli la possibilità di crescere con delle nuove terapie adatte a loro e di conseguenza con il personale preposto a queste nuove terapie. Noi adulti infatti abbiamo a disposizione delle cure che sono efficaci per i nostri polmoni, già colpiti così duramente dalla malattia. Per questo motivo non voglio essere inserito in queste ricerche, ove penso si debbano inserire quei pazienti che, nel futuro, possono ricavarne benefici clinici e anche psicologici, che li aiuteranno ad affrontare il futuro.

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

M./cerbiatto scomparve nel bosco... Sarà la selva oscura dantesca? Il nostro cerbiatto incontrerà come Dante un Virgilio che gli chiederà: "Ma tu perché ritorni a tanta noia? perché non sali il diletto monte ch'è principio e cagion di tutta gioia?" Forse M. risponderà come l'Alighieri: "Vedi la bestia per cui io mi volsi: aiutami da lei, famoso saggio, ch'ella mi fa tremar le vene e i polsi" (Dante Alighieri, *Divina Commedia*, Inferno, I Canto, vv. 76 e segg.).

L'aggettivo *lentamente* più volte usato dal Dr. R. R. per descrivere il suo avanzare, il suo avvicinarsi "fino a quasi 10 metri di distanza", mi hanno fatto ricordare la delicata e significativa favola del Piccolo Principe (Antoine de Saint-Exupéry, 1943), in cui la relazione di amicizia tra una volpe e il protagonista avviene proprio mediante la pazienza e la gradualità che consentono la creazione dei legami ("addomesticare"). La volpe spiega: "se tu mi addomestichi la mia vita sarà come illuminata. Conoscerò il rumore di passi che sarà diverso da tutti gli altri. Gli altri passi mi faranno nascondere sotto terra. Il tuo, mi farà uscire dalla tana, come una musica". La risposta del Piccolo Principe fu forse come quella di molti medici: "ma non ho molto tempo, però. Ho da conoscere molte cose". "Non si conoscono che le cose che si addomesticano", disse la volpe. "Gli uomini non hanno più tempo per conoscere nulla. Comprano dai mercanti le cose già fatte". E se vogliamo sapere come si fa ad addomesticare, ascoltiamo ancora la volpe: "Bisogna essere molto pazienti. In principio tu ti sederai un po' lontano da me, così, nell'erba. Io ti guarderò con la coda dell'occhio e tu non dirai nulla. Le parole sono una fonte di malintesi. Ma ogni giorno tu potrai sederti un po' più vicino... Tu diventi responsabile per sempre di quello che hai addomesticato".

La poesia ha il dono di comunicare con poche e delicate suggestioni complesse verità. E i casi propostici dal nostro Dr. R. R. sono sempre casi complessi, poiché complesso è l'uomo ed ogni sua esperienza, sia di malattia che di cura; sia che si indossino le ali della speranza che della ricerca, ci spingiamo sempre molto vicini al sole, con il rischio di dover tornare precipitosamente a terra, ma... "fatti non foste a viver come bruti, ma per seguire virtude e conoscenza".

In questa cornice, pazienti/clinici-ricercatori/sponsor/formatori possono trovare il loro spazio, ma la vera sfida è l'incontro, il legame tra questi differenti soggetti.

La lettura dei numerosi e ricchi contributi ricevuti mostra in tutta evidenza come sia impossibile trovare la forma verbale giusta in grado di aprire, come un pass partout, la porta di

qualsiasi paziente. Daniela ci dice che “M” non sta fuggendo, si sta semplicemente tutelando da eventuali e possibili peggioramenti del suo stato di salute” - a causa dei possibili danni da sperimentazione - “Quindi la sua non la definirei “insicurezza” ma “autotutela”. La ricerca è così associata all’idea di *rischio* e *danno*, ma nelle parole di molti altri pazienti adulti anche al termine *speranza*. A chi offrire questo rischio/opportunità? Massimo afferma: “Credo sia opportuno fare entrare i più piccoli di noi per dargli la possibilità di crescere con delle nuove terapie adatte a loro e di conseguenza con il personale preposto a queste nuove terapie”. Renato invece escluderebbe “sicuramente (ragionando sulla base della sola esperienza personale da paziente e non sulla base di conoscenze mediche approfondite) la maggior parte dei bambini e adolescenti”, restando convinto che i “soggetti più indicati sono coloro che, come tutti, credono e sperano in una buona efficacia delle terapie... Lo scrivente è la prima persona che vorrebbe poter partecipare alle sperimentazioni di questi correttori e potenziatori, ma non può imporre nulla al proprio team di medici, che saranno oculati ed accuratissimi come sempre nella selezione, di cui spero vivamente di far parte”.

Ecco che il tema fondamentale della fiducia entra a pieno titolo nella discussione; anche Lorenzo ben sintetizza il concetto con le sue lapidarie parole: “La ricerca è tutto! Sono fiducioso nei medici che passano la vita a cercare di migliorare la nostra qualità di vita e sono sicuro che presto si arriverà a risolvere la malattia. Mi fido ciecamente dei medici e del loro lavoro”.

Leggendo bene i contributi dei pazienti emerge un aspetto della speranza e della fiducia a cui troppo poco si pensa; Mario Ricciardi ce lo spiega egregiamente: “La sicurezza di noi pazienti è che siamo disposti a fidarci della ricerca anche quando dopo molti anni sembra che non concluda nulla... e tutto questo non perché siamo ingenui, ma perché non possiamo fare altro. Noi pazienti abbiamo bisogno di credere nella ricerca, abbiamo bisogno di sperare in qualcosa di nuovo”.

Il medico ricercatore non può sottovalutare il fatto che il suo interlocutore è mosso da una fiducia necessitata, da una speranza che è bisogno; che cosa comporta tutto questo? Molte cose sicuramente, ma una in particolar modo: quanto appreso nella migliore delle formazioni ricevute sul tema del consenso, quale requisito fondamentale *anche* alla partecipazione ai trials, deve essere coniugato nella realtà individuale dei pazienti, per non diventare un atto burocratico e addirittura “non valido” (per un vizio di libertà, se comparato con un concetto teorico della stessa). Quanto può pesare un bisogno su una scelta? E tale peso, inficia necessariamente la libertà? Credo che un luminoso aiuto ce lo doni Gerardo riportandoci le parole di Nelson Mandela: “Ho imparato che il coraggio, non è la mancanza di paura, ma la vittoria sulla paura. L’uomo coraggioso, non è colui che non prova paura, ma colui che riesce a vincerla”. Sulla libertà e il bisogno credo si possa dire qualcosa di simile: se cerchiamo pazienti liberi dal bisogno, allora non sarà mai possibile fare ricerca, in quanto neppure il volontario sano è in una dimensione “asettica”, ciò che lo muove è comunque un bisogno. Così è anche nell’amore, in qualsiasi tipo di legame per cui si voglia e si pretenda di teorizzare la libertà pura, quale unica garanzia della sua validità. Ben descrive

la faccenda Gerardo quando scrive che lui risponderebbe affermativamente ad una proposta di partecipazione ad un protocollo sperimentale: “io lo farei, per vari motivi: innanzi tutto per me stesso, perché in un malato c’è sempre la speranza di guarire;... Lo farei perché SI DEVE FARE. Un malato deve avere sempre la forza e il coraggio di provare, provare a fare tutto il possibile...Lo farei per un doveroso aiuto verso coloro che verranno dopo di me”. Anche la dott. ssa Lucidi è consapevole della delicatezza di questo aspetto: “E’ inevitabile chiedersi se il paziente FC è libero di scegliere o è costretto dall’evidenza della propria malattia”.

La libertà è una dimensione complessa, ma occorre sempre tener presente che la malattia riscrive questa parola con lettere speciali e purtroppo non facilmente comprensibili per i sani. Consapevoli di tale disparità di linguaggi e concetti, il legame tra i due stranieri va costruito con metodo, pazienza, lentezza, ma non certo improvvisato con superficialità. La dr.ssa Borgo ci offre un quadro realistico ed interessante della percezione dei pazienti e familiari circa la ricerca, le sue regole e i suoi linguaggi e di conseguenza propone alcune linee orientative su cui camminare insieme, in modo condiviso.

I contributi dei medici e degli psicologi cercano di rispondere anche alla sollecitazione del Dr. R. R. circa la valutazione del “caso” come criterio adeguato di selezione di pazienti che rientrano nei criteri di inclusione di un trials. A questo proposito mi è venuto in mente un episodio accaduto a Firenze alcuni anni fa, ai tempi del trattamento Di Bella. Nel 1998 il quotidiano “La Nazione” di Firenze pubblicò alcuni articoli fortemente critici nei confronti della Commissione medica incaricata dalla Regione Toscana di selezionare i pazienti da sottoporre alla sperimentazione della presunta cura antitumorale, in cui si parlava di “riffa-salute”, di “lotteria della speranza”, della “pelle della gente trattata come carne da macello”, il tutto annunciato da titoli a piena pagina del tipo “Malati, la sorte nelle carte da poker”. Queste espressioni furono considerate diffamatorie dai medici componenti della Commissione, tanto che scattarono le querele e le conseguenti richieste di risarcimento danni (il Tribunale di Firenze, nel 2002, accolse le richieste dei medici e condannò l’editore, il direttore del giornale e i giornalisti estensori degli articoli al pagamento di un risarcimento di 36.000 euro in favore di ciascuno dei componenti della Commissione, per un totale di circa 500 mila euro. Una condanna confermata dalla Corte d’Appello e anche dalla Corte di Cassazione). In genere nei fogli informativi dei consensi informati si leggono succinte spiegazioni circa il termine randomizzazione e si dice perlopiù al paziente: “Lei verrà randomizzato, come con un lancio di una moneta...”. Chi di noi non si sentirebbe un oggetto (neppure una cavia!) nelle mani di “scienziati”, quali freddi e insensibili giocatori d’azzardo? Ben altra cosa è spiegare il vero significato della randomizzazione a beneficio dello stesso paziente, ma si sa, questo richiede tempo... e come precisa il Piccolo Principe alla volpe: “Gli uomini non hanno più tempo per conoscere nulla. Comprano dai mercanti le cose già fatte”. I moduli dei consensi informati vengono “venduti” dalle case farmaceutiche già confezionati, ma da soli non produrranno mai conoscenza e legami di collaborazione, né per la quotidiana prassi terapeutica, né per la ricerca, che su questo tema, come per altri, non dovrebbe conoscere distinzione alcuna. Ben dice Nobili al riguardo: “Quanto al consenso informato, è importante ricordare che

qualunque atto, anche ordinario, necessita del consenso del paziente. Dunque è la formazione di base degli operatori a dover includere l'addestramento alla relazione – più che alla comunicazione – con il paziente e con la sua famiglia". Più volte nei nostri interventi abbiamo avuto modo di scrivere su questo: non è nel momento della sperimentazione che un medico può scoprire il valore del consenso alle cure, ma certamente sarà anche questa un'occasione da non perdere per poter portare alla luce il vero significato di una relazione di cura che passa anche dalla ricerca, attraverso vie che sia i ricercatori che i pazienti devono imparare a percorrere insieme, ponendo l'accento sulle sillabe giuste, per non rischiare di produrre dissonanze invece che creare armonie.

Nobili insiste, a mio parere giustamente, sul concetto di GRUPPO: "Ecco allora l'importanza di un'educazione alla ricerca che sia basata sul fatto che non potendo tutti partecipare a tutte le opportunità, ognuno può contribuire per la sua parte al benessere di tutto il gruppo ponendo il massimo impegno nella partecipazione a quegli studi per cui è il miglior candidato". In questo, un valido aiuto può pervenire dall'associazionismo dei pazienti, come alcuni dei contributi pervenuti sottolineano.

Caro Dr. R. R., gli ampi contributi dei tuoi colleghi offrono ricche e varie esperienze/idee circa la relazione (comprensiva di informazione, comunicazione, ecc.) con i pazienti, in merito alla loro partecipazione alla ricerca; non è mancato neppure qualche spunto circa la gestione del peso della complessità della sperimentazione; mi dispiace però, che per l'ultimo scottante quesito, dovrai ancora aspettare e sperare in una prossima illuminazione (naturale? artificiale? soprannaturale?). La risposta alla domanda "E chi ci dà le risorse per mantenere uno staff per la ricerca?" resta per ora confinata e nascosta nel fitto bosco, forse nello stesso in cui si è rifugiato il tuo cerbiatto. Chissà che apparendo di nuovo, all'improvviso, non te la porti stupendoti!!! I pazienti (come gli studenti), anche quelli apparentemente meno affidabili, riservano sempre positive sorprese; questo però la scienza non è in grado di prevederlo con certezza e quindi non apre le porte alla speranza, che per definizione non è certezza. Non è la scienza che sa e può sperare, ma i pazienti e i curanti che con loro riescono a sintonizzarsi. Sintonia appunto, che può concretizzarsi anche nella capacità di spiegare le motivazioni di alcuni "No" difficili ma necessari.

Avvicinarsi alla ventilazione assistita. Come co-costruire una pratica di cura

A raccontarci la propria storia è oggi Gabriele Piovano, un giovane paziente non affetto da fibrosi cistica, ma da una patologia complessa, per la quale da tre anni deve ricorrere alla ventilazione assistita durante la notte. La sua lucidità narrativa lascia poco spazio ad ulteriori presentazioni. Va evidenziata, però, la valenza che Gabriele attribuisce alla dimensione negoziale della cura. La cura – anche quando invasiva – non risulta un collage di singole azioni terapeutiche, bensì un processo di conoscenza reciproca orientato ad un fine. Essa è resa possibile dalla partecipazione di tutti i soggetti coinvolti e, più in generale, dalla cultura organizzativa di cui l'équipe curante si fa espressione e l'assistito diviene parte integrante.

LA STORIA

A descriverla è semplice: la ventilazione assistita è una macchina che, attraverso una maschera posizionata sul viso e a sua volta legata a un tubo, aiuta a far arrivare l'aria nei polmoni. In questo modo permette di muovere quei muscoli che, diversamente, non si muoverebbero.

Io fortunatamente vi ricorro solo durante la notte, perché non credo riuscirei a sopportarla anche di giorno. Ho una vita sociale molto attiva che certo ne sarebbe influenzata: per quanto le innovazioni tecnologiche abbiano ridotto le dimensioni della macchina, resta comunque piuttosto ingombrante. E poi le batterie durano circa due ore, quindi non permettono molta autonomia. Tra l'altro all'inizio non riuscivo neanche a parlare quando indossavo la maschera: anche se adesso la mia testardaggine e l'aiuto dei professionisti l'hanno reso possibile. I primi tempi è stata dura.

Io ho ventotto anni e accusai i primi segnali d'insufficienza respiratoria già da piccolo. Avrò avuto sedici, diciassette anni. All'epoca l'approccio del medico che mi parlò della ventilazione fu pessimo: mi disse, molto simpaticamente, che se non fossi ricorso alla ventilazione assistita sarei morto. Così: "O fai la ventilazione, o hai sei mesi di vita". Non è proprio incoraggiante come impatto, soprattutto per un ragazzo adolescente già molto ospedalizzato.

Mi opposi. E la spuntai. Anche perché un secondo dottore mi disse, invece, che non ero da ventilare. Almeno in quel momento. Certo sapevo benissimo che non l'avrei scampata e il momento sarebbe arrivato.

Per un certo periodo sfuggii ai controlli, evitai l'ospedale, cercai di farmi vedere il meno possibile dai dottori. Non ci pensavo e vivevo tranquillo e beato. Però avevo due fortune: innanzi tutto non ho mai avuto problemi a respirare durante il giorno; in secondo luogo (come mi hanno poi spiegato in reparto) il mio cervello rimaneva in una sorta di dormiveglia. Quindi, se nel corso delle apnee notturne desaturavo troppo, mi svegliavo improvvisamente e recuperavo.

Però poi arrivò il momento in cui, dopo una crisi abbastanza secca, dovetti richiedere la ventilazione assistita. E' stato tre anni fa. Rimasi ricoverato in ospedale circa un mese per effettuare le valutazioni che avrebbero stabilito il tipo di ventilazione necessaria. L'impatto fu abbastanza importante.

Anche perché sapevo che sarebbe stata una macchina che non avrei più tolto.

Un impatto forte.

Io ho cercato di prenderla con filosofia, come faccio sempre: o quello o quello. E' un po' come la malattia, o come il fatto di non poter correre: se devi convivere, è inutile non accettarlo. Non fa che peggiorare le cose. Nel momento in cui accetti la situazione, invece, trovi il modo di gestirla.

Così riuscii ad ottenere alcuni compromessi dall'équipe curante. Compromessi del tipo: "Ok, metto la maschera. Ma siccome sono io a doverla indossare, lo faccio come dico io (ovviamente nella misura in cui è utile). Però sono io a decidere tra la gamma di alternative disponibili". Per esempio a me hanno tarato la macchina per la ventilazione intorno al 90% delle sue possibilità. Potrebbe essere più performante, ma più performante a me dà fastidio. Provammo, ma pompava l'aria troppo forte. Così arrivammo al compromesso: non raggiungiamo il 100% di possibilità di utilizzo, bensì un 90% che è già ottimo, mi fa stare bene e non mi fa faticare.

Lo stesso avvenne per la scelta della maschera. Il compromesso fu: "Io mi trovo bene con la maschera di un certo tipo, piuttosto che con quella che al momento è la migliore sul campo". Non abbiamo scelto la migliore. Ed è stato così in ogni fase del percorso: all'inizio non mi fu chiesto di mettere la macchina tutta la notte, ma per alcune ore. Poi aumentammo gradatamente.

Fu un continuo venirsi incontro, e ciò rese possibile la mia cura. Altrimenti avrei rifiutato tutto, probabilmente avrei cambiato Centro. Perché – sembra una banalità – ma il rapporto di fiducia reciproca è fondamentale. Soprattutto quando hai una patologia complessa: il medico devi sceglierlo. E' la persona con cui ti devi interfacciare per molto tempo... Il feeling è fondamentale. E non solo con i medici, ma anche con gli infermieri, i fisioterapisti.

E poi ci vuole umiltà, da entrambe le parti. Basta paternalismi. E' da ventotto anni che io sono malato e un po' di competenza l'ho acquisita. Certo, non sono un professionista del settore, ma se ho una richiesta rispetto alla mia qualità di vita, non è per ignoranza. E' perché spesso, per un paziente con patologia complessa, la qualità di vita è fondamentale.

Io, alla fine, sono arrivato a constatare che con la

ventilazione assistita la qualità della mia vita è migliorata: sono più sveglio, più attento, più vigile, più grintoso. Anche se nei primi giorni e nei primi mesi avrei ammazzato chiunque, perché è fastidiosa da bestia! Non è simpatico, il ventilatore. Ma poi ho trovato dei benefici e non sarei andato avanti se non avessi avuto la ventilazione. L'anno scorso, sono arrivato io stesso a richiedere la ventilazione per tre giorni interi dopo aver subito un intervento chirurgico.

Ma è un approccio lento. E richiede un'apertura. Se me lo avessero imposto con violenza – tutto, subito e dandomi cosa volevano loro - no. La collaborazione è cruciale. E poi la comunicazione, il modo di porsi. Bisogna poter arrivare alle decisioni insieme. E' un continuo e progressivo avvicinamento, non può essere una direttiva. E' un processo che certamente dipende dalla disponibilità dei singoli individui coinvolti, ma anche dalle modalità con cui un responsabile imposta la sua équipe. Da lì inizia il gioco di squadra: tra professionisti, con i pazienti, con i loro familiari. E' così che, alla fine, si arriva a quella soluzione che soddisfa tutti.

CO-COSTRUZIONE ED ETICA RELAZIONALE

C'è poco da aggiungere a questa narrazione: Gabriele racconta con chiarezza la sua esperienza con la ventilazione assistita dipingendo con veemenza le difficoltà, i timori e i dubbi, ma anche le soddisfazioni e i miglioramenti apportati dall'intervento. Ciò che vale la pena sottolineare, però, è il modo in cui viene tratteggiato il percorso terapeutico: un processo di incontro e conoscenza reciproca che scaturisce dalla relazione instaurata tra il personale sanitario ed il paziente. Nella relazione ciascuno acquisisce consapevolezza delle posizioni, dei pareri e delle competenze di cui gli altri sono portatori. Il percorso è dunque un'attività ermeneutica, dove si stabilisce di concerto che valenza assumerà l'intervento in quella storia particolare. Anche il paziente emerge come un esperto, in quanto portatore di un'esperienza unica, intensiva e continua di cui l'intervento terapeutico deve tener conto. Riconoscere tali competenze permette di intrecciarle con il sapere dell'équipe curante, in una costruzione condivisa dove la ventilazione assistita viene ad assumere un'efficacia proprio in relazione a quel particolare vissuto. Si delinea così quella che in letteratura è stata definita un'etica relazionale o "postmoderna" (Gadow, 1999), per cui le prassi di cura nascono di volta in volta dall'incontro tra un particolare paziente ed il suo medico (o la sua équipe). Tali prassi, pertanto, non possono che assumere un senso sempre diverso a seconda degli incontri. Il loro significato non è semplicemente soggettivo poiché dipende da una relazione, da un incontro peculiare, da una forma di conoscenza reciproca. Tuttavia quello stesso significato non è neanche generalizzabile o universale, poiché la relazione è sempre personale. Secondo quanto osserva Gadow, quindi, un'etica relazionale deve estendersi oltre la specificità del singolo individuo, ma non oltre la relazione: essa è più che personale, ma non è mai universale.

E' proprio attraverso questo processo di costruzione condivisa che la ventilazione assistita prende forma e acquisisce valore nella narrazione. Dapprima questione di vita e di morte per i medici e "fastidiosa da bestia" per Gabriele, col procedere dell'incontro essa diviene lo strumento di un miglioramento della qualità della vita, che trova d'accordo i

primi ed il secondo. Il paziente, dopo un primo allontanamento esplicitamente associato ad una mancata apertura, giunge a un nuovo incontro in cui può esplicitare la propria filosofia, descrivere preferenze, difficoltà e idiosincrasie. L'équipe, da parte sua, non si limita ad un ascolto passivo, ma esprime le proprie motivazioni, le indicazioni dei limiti entro cui la pratica trova la propria efficacia o la soglia sotto la quale quest'ultima viene a perdersi.

E' una storia di piccoli passi, di singole contrattazioni, di continue negoziazioni che conducono infine alla soluzione efficace. Questa non si configura più semplicemente come l'esito di una "prestazione sanitaria", ma come lo sviluppo di un continuo processo conoscitivo in cui ci si forma alle competenze reciproche.

Va sottolineato infine che, secondo quanto Gabriele stesso constata (ulteriore frutto della competenza da lui acquisita con l'esperienza) un simile percorso non risiede solo nell'improvvisazione del singolo, ma nella dimensione socio-culturale diffusa nel contesto di riferimento, ove un'attenzione all'altro va attivamente appresa ed allenata.

Riferimenti bibliografici

- Gadow S, 1999, "Relational narrative: the postmodern turn in nursing ethics", *Scholarly Inquiry for Nursing Practice*, 13(1):57-70

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

FAILURE TO RECOVER TO BASELINE PULMONARY FUNCTION AFTER CYSTIC FIBROSIS PULMONARY EXACERBATION

Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH
Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:627-32

RIASSUNTO

Lo scopo dello studio è stato quello di determinare la percentuale dei pazienti trattati per una esacerbazione polmonare che non raggiungevano il valore di spirometria basale dopo terapia ("non responders") e di identificare i fattori associati a questo mancato recupero.

Si tratta di un lavoro di coorte retrospettivo che ha considerato i pazienti censiti nel periodo 2003-2006 nel Registro americano della CF Foundation, con età maggiore di 6 anni e con almeno un'esacerbazione respiratoria trattata con antibiotico ev. Per misurare l'esito, e quindi il recupero o meno della funzione polmonare, è stato considerato come valore di spirometria basale il FEV₁ migliore nei 6 mesi precedenti il trattamento, che è stato confrontato con il FEV₁ migliore nei 3 mesi dopo terapia. "Responders" erano considerati coloro nei quali il FEV₁ era $\geq 90\%$ rispetto al FEV₁ basale, nei 3 mesi dopo il trattamento. È stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariata per identificare l'associazione di fattori legati al mancato recupero.

Di 8479 esacerbazioni/soggetti, il 25% (2159) non ha raggiunto FEV₁ basale ("non responders"). Di questi, il 75% non lo ha raggiunto nemmeno nei 6 mesi successivi ed il 58% nemmeno nei 12 mesi successivi. I "non responders" hanno avuto un maggior numero di esacerbazioni sia a 3, 6 e 12 mesi dopo trattamento ($p < 0,001$). I "non responders" avevano in percentuale maggiore rispetto ai "responders" queste caratteristiche: sesso femminile, insufficienza pancreatica, malnutrizione (BMI $< 18,5$ Kg/m² o $< 5^{\circ}$ percentile in età pediatrica), assicurazione Medicaid, un valore basale di FEV₁ $< 40\%$ pred., un'infezione persistente da *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Burkholderia cepacia complex* (BCC) o *Stafilococco aureo* meticillino-resistente (MRSA), aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA), una riduzione maggiore del FEV₁ prima del trattamento, un maggiore intervallo di tempo tra il rilievo del valore spirometrico basale e l'inizio del trattamento (14,9 vs 11,7 settimane, $p < 0,001$).—Delle 8479 esacerbazioni/pazienti, in 4391 si disponeva del valore di FEV₁ all'inizio del trattamento, permettendo perciò una valutazione dell'entità del calo funzionale rispetto al valore basale (il FEV₁ più elevato nei 6 mesi precedenti). In questo gruppo di pazienti i "non responders" avevano un FEV₁ medio inferiore all'inizio del trattamento (52 vs 60% pred.) ed un calo maggiore del FEV₁ (24 vs 13%) rispetto ai "responders" (vedi Figura).

COMMENTO DEL CLINICO

Valutare la risposta ad un trattamento con misure di FEV₁ così distanziate non dà al clinico un'informazione precisa sull'efficacia del trattamento: solo una spirometria all'inizio e alla fine del trattamento può discriminare, specie se associata ad altre valutazioni (vedi oltre), i "responders" dai "non responders". Più tempo intercorre tra le misure funzionali, maggiori possono essere i fattori influenzanti la risposta al trattamento. I "non responders" sono caratterizzati da una colonizzazione da PA e da noti batteri multi-resistenti: in quest'ultimo caso la terapia antibiotica andrebbe modulata in modo più intensivo, con più farmaci e per una durata maggiore rispetto ad un trattamento "standard" in presenza di PA. Queste diverse condizioni avrebbero dovuto essere differenziate.

Non viene indicata una definizione di esacerbazione, ma questa viene identificata indirettamente dal solo utilizzo di terapia antibiotica ev. Né si evince la diversa gravità delle esacerbazioni o se il trattamento viene eseguito dopo un prolungato trattamento antibiotico per os o è ravvicinato rispetto a precedenti cicli antibiotici ev. Anche di ciò si sarebbe dovuto tener conto. Così pure dell'uso di terapia aggiuntiva, come quella steroidea o se il trattamento è stato eseguito a domicilio o in ospedale.

Un altro limite nella valutazione della risposta è che è stata considerata solo la variazione del FEV₁. La valutazione della risposta alla terapia antiinfettiva considera nella prassi anche la variazione dei sintomi e l'eventuale miglioramento del quadro anatomico polmonare.

È noto che il sesso femminile, l'insufficienza pancreatica, la malnutrizione, il diabete, le infezioni da parte di noti batteri resistenti, l'ABPA ed essere seguiti in Centri piccoli (< 50 pz) sono fattori prognostici negativi. Lo studio sembra perciò ribadire che i pazienti che non rispondono alla terapia sono coloro che hanno una prognosi peggiore. Ciò è anche confermato dai dati riportati nella Figura: i "non responders" hanno un FEV₁ medio inferiore ed un calo maggiore del FEV₁ all'inizio del trattamento rispetto ai "responders". In termini pratici, avere una funzione polmonare inferiore ed un caduta funzionale maggiore influenza negativamente la risposta alla terapia. Ciò si spiega con un danno polmonare maggiore, una ridotta penetrazione polmonare degli antibiotici, maggiore probabilità di avere infezione da batteri più resistenti. Per queste ragioni la terapia dovrebbe essere stata più aggressiva.

Questo tipo di atteggiamento terapeutico inoltre viene rafforzato dal fatto che i “non responders” hanno un maggior numero di esacerbazioni nell’anno successivo al trattamento.

Questo studio conferma anche un altro dato, che il clinico per esperienza conosce: maggiore è il tempo che intercorre tra l’inizio dell’esacerbazione e la terapia, meno efficace è la risposta. I “non responders” hanno un maggiore intervallo di tempo tra il rilevamento del valore spirometrico basale e l’inizio del trattamento (14,9 vs 11,7 settimane, $p < 0,001$). Questo può indurre il clinico quindi ad intervenire più tempestivamente.

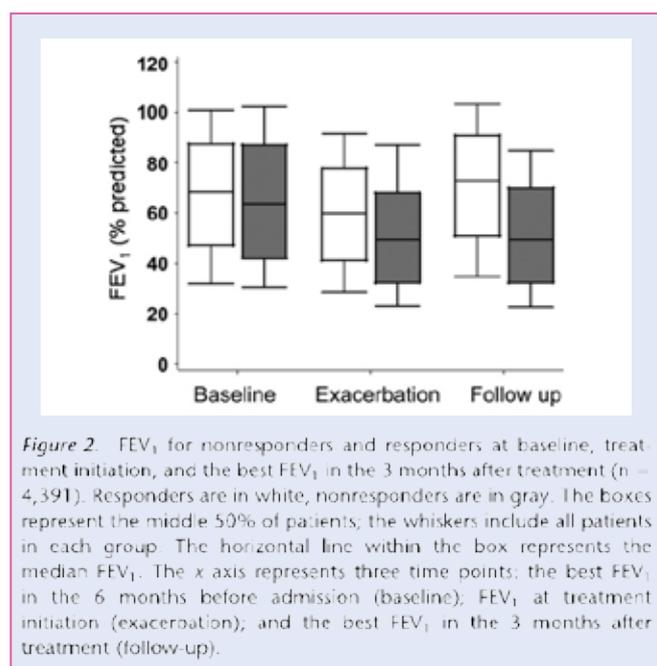


Figure 2. FEV₁ for nonresponders and responders at baseline, treatment initiation, and the best FEV₁ in the 3 months after treatment (n = 4,391). Responders are in white, nonresponders are in gray. The boxes represent the middle 50% of patients; the whiskers include all patients in each group. The horizontal line within the box represents the median FEV₁. The x axis represents three time points: the best FEV₁ in the 6 months before admission (baseline); FEV₁ at treatment initiation (exacerbation); and the best FEV₁ in the 3 months after treatment (follow-up).

In sostanza, l’aver a disposizione poche informazioni analitiche sul tipo di paziente e sul tipo di esacerbazione polmonare non fornisce informazioni utili per la prassi clinica. Né lo studio aggiunge informazioni utili a ciò che è già noto: i fattori associati ad una prognosi peggiore sono anche quelli associati ad una non risposta alla terapia. La categoria dei “non responders” alla terapia antibiotica è invece un ambito che meriterebbe di essere analizzato meglio, con maggiori dettagli, allo scopo di associarlo ad un profilo prognostico ben definito. I “non responders” hanno un rischio di morte a breve o medio periodo diverso dai “responders”? I “non responders” sono soggetti destinati ad avere un declino di funzione polmonare in 3-5 anni maggiore rispetto ai “responders”? Per dare una risposta ad una di queste domande il disegno dello studio deve obbligatoriamente essere diverso.

Mirco Ros, Treviso
(mros@ulss.tv.it)

COMMENTO DEL METODOLOGO

L’utilizzo del modello multivariato mette al riparo dai possibili confondenti, quantificando i “main effects” di ognuna delle variabili, indipendentemente da tutto il resto.

Gli autori mostrano una lista di variabili “protettive”, che favoriscono il ritorno allo stato pre-esacerbazione (la “restituzione” dei tempi andati): un buono stato di nutrizione, un buon valore di partenza di FEV₁, essere seguiti da un centro di grandi dimensioni; e, al contrario, altre variabili prognosticamente negative (“fattori di rischio”): il sesso femminile, l’iscrizione a Medicaid, l’insufficienza pancreatica e le infezioni. Si tratta di effetti indipendenti, già depurati delle reciproche influenze tra variabili.

In altri termini, mentre in un’analisi univariata il fatto che il sesso femminile mostri un’influenza negativa sulla prognosi potrebbe essere attribuita all’associazione con l’insufficienza pancreatica (e dunque con un peggior stato di nutrizione e un maggior rischio di infezioni), il persistere dell’associazione negativa tra sesso femminile e prognosi nel modello multivariato, è interpretabile come un “vero” effetto negativo del sesso femminile di per sé, a parità di stato pancreatico, di stato di nutrizione, di infezioni.

A parte la robustezza del metodo di analisi, il lavoro soffre dei limiti degli studi condotti retrospettivamente sui dati di un registro:

- le definizioni devono per forza essere un po’ approssimate, un po’ rigide e spesso anche un po’ forzate. Esempio: “recupero del FEV₁” = “il miglior valore di FEV₁ dei 3 mesi dopo (l’esacerbazione) non è inferiore al 90 per cento del miglior valore dei 6 mesi prima”. Criticabile potrebbe anche essere l’utilizzo di una soglia binaria (recupero SI/NO); si poteva tenere conto della reale entità della variazione di FEV₁.
- molti dati mancanti. Dei 12.108 pazienti includibili, 3.629 non sono stati considerati a causa dei dati incompleti.

Per poter meglio studiare i “non-responders” andrebbe pianificato uno studio prospettico, che darebbe la possibilità di definire e rilevare al meglio tutte le variabili, in particolare e soprattutto l’outcome. Basterebbe forse qualche centinaio di soggetti, e i risultati sarebbero più solidi.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



Lo stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) nei pazienti con fibrosi cistica: revisione della letteratura e interventi per l'eradicazione

La denominazione MRSA indica degli stafilococchi aurei resistenti ad antibiotici della classe delle penicilline e ad altri antibiotici della famiglia dei beta-lattamici (cefalosporine e carbapenemici). La resistenza è legata alla produzione di penicillin-binding proteins modificate. Gli MRSA sono classificati in due gruppi: gli "Healthcare Associated" (HA-MRSA), che sono acquisiti da pazienti ospedalizzati, e i "Community Acquired" (CA-MRSA), acquisiti in comunità. Esistono diversi tipi di MRSA: una distinzione importante è quella tra MRSA Pantone-Valentine positivi e negativi in base alla presenza o meno di tale tossina, essendo i primi associati a decorsi clinici più severi.

Tra i pazienti con fibrosi cistica (FC) la prevalenza di infezione cronica da Stafilococco aureo meticillino-sensibile (MSSA) in generale, è aumentata negli ultimi anni nel Regno Unito, raggiungendo nel 2009 il 15%, con una prevalenza di MRSA del 2.5%. Negli USA, nel 2010, le prevalenze di MSSA e MRSA riportate dalla CF Foundation sono più alte, rispettivamente del 67% e 25%, mentre dati australiani del 2011 riportano prevalenze rispettivamente del 43% e 4.2%.

Il ruolo dell'MRSA sulla malattia polmonare dei pazienti FC rimane controverso. Uno studio osservazionale su 1834 pazienti FC (Ren 2007) ha mostrato che la presenza di MRSA nelle colture respiratorie è associata a peggiore funzionalità respiratoria, maggior necessità di antibiotici e più frequenti ospedalizzazioni rispetto ai pazienti colonizzati da MSSA. Tuttavia non si può stabilire se tali riscontri rappresentino la causa o l'effetto di una più severa malattia polmonare. Due studi longitudinali nel 2008 hanno riportato conclusioni per certi aspetti contrastanti. Il primo (Dasenbrook *et al.*) ha suggerito che la colonizzazione cronica da MRSA nei pazienti FC, ma non quella intermittente, è associata a prognosi peggiore (ridotta funzionalità respiratoria e riduzione della sopravvivenza con un rischio di morte aumentato di 1.27 [95%CI 1.11-1.45]). Il secondo (Sawicki *et al.*) ha concluso che, sebbene gli MRSA potrebbero riflettere una malattia più severa e sono "marker" di terapie più aggressive, il loro riscontro non è associato ad un più rapido declino della funzionalità respiratoria (però sono stati inclusi nell'analisi anche pazienti con una sola coltura positiva oltre a quelli con colonizzazione cronica). Nonostante tali differenze, che in parte potrebbero essere dovute ai diversi criteri di inclusione e alla diversa numerosità del campione (più bassa nel secondo studio), in entrambi gli studi è stata osservata una deflessione della funzionalità respiratoria tra il periodo prima e dopo l'acquisizione di MRSA. Inoltre è stato osservato come l'eradicazione del germe dall'albero respiratorio per almeno un anno consecutivo rendeva il rischio di morte

sovrapponibile a quello dei pazienti FC mai colonizzati. Questo dato enfatizza l'importanza e la necessità di chiare linee guida sul management di tali infezioni nei pazienti FC. Infine anche un recente studio belga (Vanderhelst 2012), di tipo retrospettivo caso-controllo, ha mostrato un'aumentato declino della funzionalità polmonare nei pazienti FC con MRSA.

Una recente revisione sistematica Cochrane (1) si è posta l'obiettivo di valutare l'efficacia di protocolli di trattamento per le infezioni e colonizzazioni da MRSA e se l'eradicazione comporti migliori outcomes nei pazienti FC. Sono stati ricercati dagli autori trials clinici randomizzati o quasi-randomizzati e sono stati identificati 45 studi più 2 trials clinici randomizzati in corso ("*Early methicillin-resistant Staphylococcus aureus therapy in cystic fibrosis*" e "*Persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus eradication protocol*"). Tra tutti questi studi gli autori non sono riusciti ad identificarne nessuno eleggibile per l'inclusione in una revisione sistematica.

Tra 41 studi, nessuno aveva come parametro di esito l'eradicazione dell'MRSA. I rimanenti 4 erano rilevanti in termini di interventi e outcome (eradicazione MRSA), ma non sono stati inclusi in quanto non randomizzati e non controllati (2-5). Uno di questi studi è un case report (2). Viene descritto il caso di un ragazzo con FC di 10 anni in cui non è stata documentata l'efficacia eradicante della terapia inalatoria con vancomicina per 17 mesi consecutivi. Tuttavia è stato registrato in tale periodo un miglioramento significativo della funzionalità respiratoria e dello score dei sintomi. Questo dato è in contrasto con quanto riportato in altri due studi (3, 4). In questi è stata documentata l'efficacia nell'eradicazione di MRSA di regimi antibiotici su una buona percentuale di pazienti, nei quali, però, rispetto ai pazienti in cui lo MRSA non è stato eradicato, non è stato documentato significativo miglioramento della funzionalità respiratoria, anche se questo potrebbe rappresentare un bias legato alla piccola numerosità del campione (bassa potenza dello studio).

Il primo studio, di tipo osservazionale, è stato effettuato su 7 pazienti FC adulti con infezione cronica da MRSA (3). Questi sono stati trattati per 6 mesi con rifampicina e acido fusidico. Durante e dopo tale trattamento 5 pazienti su 7 (71%) non hanno avuto evidenza di MRSA durante i 6 mesi di terapia e nei 6 mesi successivi (differenza statisticamente significativa, $p < 0.0001$). È stata registrata una riduzione significativa del numero dei giorni di terapia antibiotica ev nei 6 mesi di trattamento ($p = 0.02$), ma, come detto, non è stata osservata una variazione significativa della funzionalità respiratoria.

Il secondo studio è stato effettuato su pazienti pediatrici

(4). È uno studio retrospettivo di 12 anni in cui sono stati inclusi 15 pazienti FC pediatrici, di cui 12 trattati con un protocollo che prevedeva la somministrazione orale e topica inalatoria di vancomicina per 5 giorni, associata a una serie di misure ambientali quali lavaggio delle mani e altri consigli volti a limitare la diffusione degli MRSA. L'eradicazione è stata ottenuta in 7 pazienti (55%), ma non è stata registrata alcuna variazione significativa della funzionalità polmonare negli eradicati rispetto al periodo precedente l'eradicazione. Il successivo periodo medio libero da MRSA negli eradicati è stato di 12 mesi. Un ultimo studio (5) ha riportato un successo del protocollo di eradicazione del 94% (definito da culture negative per almeno 12 mesi consecutivi), e non ha indagato l'impatto della terapia eradicante sulla funzionalità respiratoria o altri outcomes clinici. Tale percentuale di eradicazione è stata raggiunta con un protocollo a 3 step (*Belfast CF MRSA decolonization protocol*), che prevedeva l'esecuzione di un secondo ed eventualmente terzo ciclo di antibiotici nei pazienti con MRSA, nei quali un primo ciclo di terapia non aveva portato all'eradicazione del germe. Sono stati trattati 17 pazienti pediatrici, di questi 8 (47%) sono stati eradicati con un primo ciclo di rifampicina e acido fusidico per os per 5 giorni. La percentuale di successo nell'eradicazione saliva al 71% (12 pazienti) con un secondo analogo ciclo di terapia orale nei pazienti che dopo il primo ciclo avevano ancora MRSA nell'escreato. Infine tale percentuale saliva al 94% (16 pazienti su 17) con un terzo ciclo antibiotico con Teicoplanina per via endovenosa in quelli con colture ancora positive. Alla terapia orale o ev venivano associate delle procedure per eliminare il germe anche da naso e cute.

In definitiva gli studi osservazionali finora pubblicati sembrerebbero confermare come l'acquisizione di MRSA nell'albero respiratorio dei pazienti FC potrebbe rappresentare un fattore prognostico negativo relativamente al deterioramento della funzionalità respiratoria e al rischio di morte. Ulteriori studi sarebbero necessari per approfondire tale dato, che, se confermato, dovrebbe rappresentare un'indicazione per avviare nei pazienti FC terapie antibiotiche allo scopo di eradicare il germe.

Studi non controllati e su un esiguo numero di pazienti sembrerebbero confermare la possibilità di eradicare lo MRSA dall'albero respiratorio dei pazienti FC in una buona percentuale di pazienti. Tuttavia questi hanno incluso un limitato numero di pazienti, quindi hanno una bassa potenza per poter valutare l'impatto che tale eradicazione può avere sulla funzionalità respiratoria e su outcomes clinici.

Gli autori della revisione sistematica Cochrane concludono affermando che attualmente non ci sono evidenze che derivino da trials clinici randomizzati per supportare qualche protocollo di eradicazione rispetto ad altri e per definire se l'eradicazione di MRSA possa associarsi a dei benefici clinici per i pazienti FC. Vista l'importanza dell'argomento gli autori enfatizzano la necessità di future ricerche, basate su studi ben disegnati e controllati, allo scopo di definire il prima possibile dei protocolli per un corretto management dell'infezione e colonizzazione da MRSA nei pazienti FC. Bisognerà, in particolare, dar risposta ai seguenti quesiti:

1. L'eradicazione di MRSA migliora la funzionalità respiratoria e la prognosi dei pazienti FC?
2. Qual è il più efficace trattamento? È più efficace la terapia orale o parenterale?

3. Qual è la durata ottimale della terapia eradicante?
4. Ci sono delle problematiche che possono derivare dalle suddette terapie (es. selezione di altri germi resistenti, tollerabilità)?

I due trial in corso, prima citati, qualche risposta in più potranno fornircela nei prossimi anni.

G. Vieni

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

Riferimenti bibliografici

- Lo DKH, Hurley MN, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. Cochrane database of systematic reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD009650
- Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:287-89
- Garske LA, Kidd TJ, Gan R, Bunting JP, Franks CA, Coulter C, Masel PJ, Bell SC. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004; 56:208-14
- Solís A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:189-95
- Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, Fair R, Reid AJ. Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007; 65:231-36

Cari Soci,

il nuovo Direttivo si è operato per costituire gruppi e commissioni in grado di realizzare nel prossimo triennio sia il programma proposto all'ultimo congresso sia altri e vari progetti.

Li trovate riassunti nella tabella qui sotto, ancora incompleta in alcuni campi ma speriamo sufficientemente esplicativa.

Chi fosse interessato a partecipare ad una o più attività ne contatti il coordinatore: la Società esiste e lavora grazie al contributo di tutti.

a nome del Direttivo SIFC

Carlo Castellani

Elenco Commissioni/Gruppi Professionali/Gruppi di lavoro (aggiornato al 7.03.2014)

COMMISSIONI PERMANENTI

Commissione	Coordinatore/i	Partecipanti	Progetti	Tempistica
Formazione	Donatello Salvatore <i>Donatello.Salvatore@libero.it</i> Fabio Majo <i>fabio.majo@opbg.net</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Sviluppare piattaforma e-learning e certificare i corsi prodotti - Condividere procedure/protocolli utilizzati dai centri accreditati SIFC-LIFC - Pubblicare l'elenco degli eventi formativi patrocinati da SIFC - Stimolare i gruppi di lavoro, professionali e le commissioni ad arricchire la propria area riservata con tutti i documenti relativi alle proprie attività, compresi i protocolli che potranno essere utilizzati anche per i PDTA 	
Ricerca e sviluppo	<u>Ricerca clinica:</u> Marco Cipolli <i>marco.cipolli@ospedaleuniverona.it</i> <u>Ricerca di base:</u> Luigi Maiuri <i>luigi.maiuri@gmail.com</i>	<u>Ricerca clinica:</u> Valeria Raia Diletta Innocenti <u>Ricerca di base:</u> Luis Gallietta Anil Mehta	<u>Ricerca clinica:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Proposta corso per Centri che vogliono partecipare a trial clinici - Trial clinico per i partecipanti al corso <u>Ricerca di base:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Creare momenti di incontro tra clinici e ricercatori di base (es: spostare più centralmente la sessione dedicata alla ricerca di base in occasione del congresso SIFC; integrare ricercatori di base nel gruppo IPaCOR) - Percorso interattivo di formazione alla ricerca 	- 1° anno - 2-3° anno

Commissione	Coordinatore/i	Partecipanti	Progetti	Tempistica
Editoria e sito web	<p><u>Sito web:</u> Donatello Salvatore <i>Donatello.Salvatore@libero.it</i> Fabio Majo <i>fabio.majo@opbg.net</i></p> <p><u>Editoria:</u> Cesare Braggion <i>c.braggion@meyer.it</i></p>	<p><u>Sito web:</u></p> <p><u>Editoria:</u></p>	<p><u>Sito web:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Creazione e gestione nuovo sito - Inserimento nel sito dei contenuti prodotti da commissione formazione ed altri gruppi <p><u>Editoria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 numeri/anno puntuali e a stampa con diffusione capillare (compatibilmente con risorse disponibili) - Più collaborazioni esterne: direzioni aziende ospedaliere – altre società scientifiche – i ricercatori - Indicizzazione della rivista - La parola agli adulti FC: iniziative di dibattito e meeting 	
Relazioni esterne	Tutto il CD SIFC		<ul style="list-style-type: none"> - Rapporto privilegiato con LIFC e FFC - Esplorazione della possibilità di formalizzare altre forme di cooperazione con LIFC e FFC - Rapporti con altre Società scientifiche nazionali e internazionali - Rapporti con istituzioni 	

COMMISSIONI PROFESSIONALI

Commissione	Coordinatore	Partecipanti	Progetti	Tempistica
Adulti	Domenico Tangolo <i>dtangolo@cittadellasalute.to.it</i>	Cesare Braggion Barbara Messore Francesco Blasi Vincenzo Carnovale Carlo Castellani Laura Minicucci Sandra Perobelli	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorare situazione attuale assistenza adulti - Integrare linee guida internazionali nella realtà italiana 	
Trapianti	Alessandro Bertani <i>abertani@ismett.edu</i>	Anna Oneta Giuseppe Cimino	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorare i risultati del meccanismo di urgenza nella gestione delle liste di attesa - Contribuire alla formazione nel follow-up post-trapianto (in collaborazione con la commissione formazione) - Iniziative per sensibilizzare le terapie intensive alla manutenzione d'organo 	
Accreditamento	Elisabetta Bignamini <i>elisabetta.bignamini@oirmsantanna.piemonte.it</i>	Natalia Cirilli Valeria Raia	<ul style="list-style-type: none"> - Prosegue programma accreditamento (visite centri, revisione manuale, sito web) 	
Terapia domiciliare	Antonio Manca <i>amanca955@gmail.com</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Ottenere documenti che supportino l'uso di posologie off-label - Coinvolgere membri rappresentativi di più regioni e rappresentanti LIFC - Rapporti con INPS 	

GRUPPI DI LAVORO

Gruppo di lavoro	Coordinatore	Partecipanti	Progetti	Tempistica
ORL	Maurizio Di Cicco <i>maurimdc@yahoo.com</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Formalizzare collaborazione con ORL nei Centri (formazione gruppo) - Protocollo diagnostico patologia sinusale - Protocollo metodica raccolta secreto nasale - Sessione dedicata in un congresso 	
Screening neonatale	Teresa Repetto <i>t.repetto@meyer.it</i>	Roberto Buzzetti Rita Padoan Natalia Cirilli	<ul style="list-style-type: none"> - Creare pagine informative per i depistati allo screening neonatale (per sito web) - Rapporti con SIMMESN 	6 mesi
Infiammazione	Giulio Cabrini <i>giulio.cabrini@univr.it</i>			
Test del portatore	Benny Assael <i>baroukh.assael@ospedaleuniverona.it</i>	Giuseppe Castaldo	<ul style="list-style-type: none"> - Confronto con società scientifiche sul documento sullo screening del portatore 	1 anno
Test del sudore	Natalia Cirilli <i>natalia.cirilli@ospedaliriuniti.marche.it</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Raccomandazioni Italiane sul Test del Sudore (2° edizione) - Progetto "Intervalli di riferimento del test del sudore nei soggetti adulti" - Progetto "VEQ Nazionale sul Test del Sudore" 	
Pediatri SIFC	Mirco Ros <i>mros@ulss.tv.it</i>	Rosaria Casciaro Valentina Fainardi Sonia Volpi Un pediatra rappresentante di ogni Centro	<ul style="list-style-type: none"> - Valutare nuovi obiettivi della Commissione - Individuare aree di interesse della SIP nei confronti della FC - Creare un gruppo di lavoro di Pediatri per creare linee guida e protocolli su problematiche dell'età pediatrica 	
Aderenza	Serena Quattrucci <i>serena.quattrucci@uniroma1.it</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Prosegue progetto iniziato nel triennio precedente 	

Gruppo di lavoro	Coordinatore	Partecipanti	Progetti	Tempistica
Gestione delle reazioni allergiche agli antibiotici	Barbara Messori <i>barbara.messori@gmail.com</i>	Patrizia Bonadonna Federica Gani Pizzimenti Stefano Nebiole Franco Giovanna Pizzamiglio Cinzia Ferrero Simonetta Rapetti Anna Lucania Claudia Ongaro	- Elaborare un documento di sintesi delle raccomandazioni sulla gestione della reazione allergica agli antibiotici nelle persone affette da FC che costituisca patrimonio della SIFC con l'egida delle società allergologiche.	1 anno

GRUPPI PROFESSIONALI

Gruppo di lavoro	Coordinatore	Partecipanti	Progetti	Tempistica
Assistenti sociali	Giorgio Zoccatelli <i>giorgio.zoccatelli@ospedaleuniverona.it</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Sviluppo di un protocollo di intesa con l'INPS nazionale per omogeneizzare le percentuali di invalidità civile. - Collaborazione con il MIUR per la cono-scenza della malattia nelle scuole. - Formazione di medici legali (con la LIFC) per ottenere i diritti sociali previsti. - Programmare uno studio multicentrico per analizzare le conseguenze sul lavoro delle mamme dopo la nascita del figlio con FC 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 mesi - 6 mesi - 1 anno
Dietisti	Anna Coruzzo <i>anna.coruzzo@libero.it</i> Maria Luisa Guidotti <i>m.guidotti@meyer.it</i>		<ul style="list-style-type: none"> -Valutazione stato nutrizionale multicentrico; - Discussione sui nuovi parametri nutrizionali LARN 2012 - Verifica strumenti presenti nei centri per valutare lo stato nutrizionale 	

Gruppo di lavoro	Coordinatore	Partecipanti	Progetti	Tempistica
Fisioterapisti	Sara Tomezzoli <i>sara.tomezzoli@ospedaleuniverona.it</i>	GIFC	<ul style="list-style-type: none"> - Creazione di una piattaforma Internet dedicata alla fisioterapia in Fibrosi Cistica - Completamento nella stesura dei progetti di ricerca legati al progetto Vodafone e successiva realizzazione - Condivisione delle competenze e delle modalità operative tra i vari centri - Stesura di linee guida partendo dal CORE COMPETENCE elaborato nei precedenti anni 	<ul style="list-style-type: none"> -1 anno -1/2 anni -1 anno -3 anni
Infermieri	Maria Vittoria Di Toppa <i>totta@virgilio.it</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Favorire il percorso formativo per migliorare le competenze professionali, nell'ottica di una sempre maggiore mobilità infermieristica, nell'era delle organizzazioni dipartimentali, per aumentare la qualità delle cure, nelle diverse realtà Italiane - Aumentare la collaborazione con altri professionisti, coinvolti nella cura dei pazienti con fibrosi cistica (Gruppi professionali / commissioni) - Accrescere il ruolo infermieristico nell'educazione/formazione del paziente e del care giver. Per favorire la sicurezza del paziente e delle famiglie 	
Genetisti	Marco Lucarelli <i>marco.lucarelli@uniroma1.it</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Revisione del DB Orphanet relativamente ai laboratori FC - Partecipazione a Horizon 2020 con un sotto-progetto sulla variabilità genotipica e fenotipica del CFTR in diverse forme cliniche di FC - Raccolta, aggiornamento dati e pubblicazione dei risultati di studi multicentrici relativi ad approcci metodologici, casistiche e mutazioni specifiche (rare, con effetto controverso e/o variabile, ecc...) - Raccolta dati e pubblicazione delle frequenze delle mutazioni FC nelle diverse regioni italiane 	
Microbiologi	Lisa Cariani <i>lisa.cariani@gmail.com</i>	<ul style="list-style-type: none"> Laura Garlaschi Cristina Garlaschi Silvia Campana Ersilia Fiscarelli Esther Manso Patrizia Morelli Sara Rapagnani Dora Iula 	<ul style="list-style-type: none"> - Accreditemento per il laboratorio di microbiologia della Fibrosi Cistica - Valutazione Esterna di Qualità in FC - Isolamento di <i>Scedosporium</i> e di altri miceti filamentosi dal tratto respiratorio dei pazienti con fibrosi cistica: comparazione del risultato delle colture con terreni selettivi e non (Progetto multicentrico sponsorizzato SIFC) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 anno 2 anni 1 anno

a cura di: D. Salvatore



<http://sixtyfiverosesblog.wordpress.com/page/2/>

HOME POST TOPICS G551D & KALYDECO CF MUTATION INFO KALYDECO & OTHER MUTATIONS FUTURE MEDICATIONS LINKS SEARCH

SIXTYFIVEROSES
A BLOG ABOUT CYSTIC FIBROSIS RESEARCH

March Ataluren Update
10% of CF patients have a nonsense mutation. Ataluren has been trialed with nonsense mutation CF.
Previous phase 3 trial results (no TOBI): + 5.7% relative improvement in FEV1 compared to placebo
41% reduction in pulmonary exacerbations
New phase 3 trial is planned to start in the first half of 2014. Data is expected mid 2016.

Gating Mutations & Kalydeco: Detailed Results
Kalydeco recently received FDA approval for eight gating mutations: G178R, S549N, S548R, G551S, G1244E, S1251N, S1256P and G1349D. G970R was not included.
The phase 3 gating trial showed a mean decrease in sweat chloride of -49 mmol/L & a mean increase of 10.7% FEV1. Detailed results are included in the post.

February 2014 Vertex Update
Kalydeco: Recently received FDA approval for 8 gating mutations.
VX809: Phase 3 results expected mid 2014.
VX001: Phase 2 F508del homozygote trial will start enrolling soon
Next gen correctors: Vertex aim to have one in trials by end of 2014.

January 2014 Vertex Update
Summary of the latest Vertex Investor Conferences (Dec 2 and Jan 14) and Press Releases (Dec 19 and Jan 12) Worldwide Availability of Kalydeco: 'KALYDECO is currently available to eligible patients in the United States, England, Scotland, Northern Ireland, Wales, the Republic of Ireland, France, Germany, the Netherlands, Austria, Denmark

UK Gene Therapy Update
The Wave 1 gene therapy trial involves the CF gene delivered by liposomes. Trial dosing is likely to finish around June, with results hopefully announced in October.
The Wave 2 product appears to be a more effective form of gene therapy. This involves a CF gene delivered by a virus. Trials will hopefully start early 2017.

Galapagos: Developing New Potentiators & Correctors
Galapagos are developing new potentiators that have a superior effect on CFTR opening than Kalydeco. The superior opening was seen with class 2, 3 and 4 mutations. It is planned to start a trial by the end of 2014.

Follow

Questo è un blog, creato da uno studente australiano di Scienze Motorie, che riferisce di avere studiato in passato scienze biomediche. E' molto ben fatto ed aggiornato ed ha un linguaggio semplice e comprensibile, che si potrebbe consigliare anche ai pazienti o ai loro familiari. Disponibile in inglese, spagnolo, tedesco e francese.

<http://magicbluepill.wordpress.com/kalydeco-blogs/>



magicbluepill
A blog about Cystic Fibrosis and Kalydeco

HOME G551D & KALYDECO KALYDECO & OTHER MUTATIONS FUTURE MEDICATIONS INFO FOR CFS ON KALYDECO KALYDECO BLOGS



Kalydeco Blogs

Kalydeco Blogs from Australia:

- [CF Mudda](#)
- [Kalydeco for Australians](#)
- [My Little Blue Guy](#)
- [The Breathing is Easy](#)

Kalydeco Blogs from the UK:

- [A Spogs Life](#)
- [Brilliant Blue K](#)
- [CF Chez](#)
- [Cocktails and Creon](#)
- [Freybean](#)
- [Noonand](#)
- [Songs from the Id](#)

Kalydeco Blogs from the US:

TOP POSTS

- [Almost one year of Kalydeco](#)
- [229 days of Kalydeco](#)
- [Sweat Test: From 102 to 40!](#)
- [2013: With Kalydeco](#)
- [2012: Before Kalydeco](#)

ARCHIVES

Select Month ▼

ABOUT

Hello everyone! This blog is about my progress with Kalydeco, which is a medication that helps people who have Cystic Fibrosis and the G551D mutation. I am 28, live in Australia and have the

Follow

Questo blog parla dell'esperienza con Kalydeco di una paziente australiana con G551D. Al di là di questo è molto utile la presenza di una serie di link ad altri blogs da vari paesi anglo-sassoni, tra cui alcuni che riportano l'esperienza di singoli pazienti in trattamento off-label con mutazioni insolite, specie di splicing. Studi n-of-1? Da leggere.



ANCORA SULLE DONNE DI DARWIN

Ospitiamo con piacere in questo numero di *Orizzonti FC* un secondo intervento di Alessandro Volpone su Darwin e le donne. Alessandro Volpone è docente incaricato di Storia della biologia evoluzionistica per i corsi di laurea in Scienze biologiche dell'Università degli Studi di Bari "Aldo Moro". È studioso di storia delle scienze della vita, con particolare riferimento al darwinismo e alla biologia italiana del Novecento. Diverse le sue pubblicazioni, tra cui "Gli inizi della genetica in Italia", Bari, Cacucci, 2008. Ha curato inoltre di Charles Darwin "La variazione degli animali e delle piante allo stato domestico", Torino, Einaudi, 2011.

Massimo Conese

La società come specchio deformante della scienza?

Idee e teorie scientifiche possono ispirare, informare, condizionare l'arte in vario modo: alle volte forniscono spunti, temi e contenuti, altre volte semplicemente contestualizzano la creazione artistica. In ogni caso, nel corso di queste trasposizioni e contaminazioni può accadere talvolta che la scienza venga re-interpretata e travisata, ma questo, forse, in qualche senso è da mettere in conto. Piuttosto, il punto è che l'immaginario collettivo può tendere a enfatizzare alcuni aspetti e a trascurarne altri, fornendo restituzioni parziali delle conoscenze raggiunte. Questo è quel che sembra essere accaduto alla teoria della selezione sessuale di Charles Darwin, nella quale egli discute un genere di selezione – che integra e in parte si sovrappone a quella naturale – a cui Darwin ascrive la maggior parte delle differenze di genere – d'ordine morfologico, fisiologico e comportamentale – alla base del cosiddetto "dimorfismo sessuale", che nelle varie specie può essere più o meno evidente: il fatto, cioè, che il maschio e la femmina siano diversi fra loro.

Per Darwin il sesso femminile non è completamente passivo rispetto a quello maschile. La teoria contempla infatti due processi: da un lato c'è la lotta maschile per la conquista della femmina, dall'altro lato la scelta del partner da parte femminile. In alcune specie l'una componente prevale sull'altra, mentre in altre si intersecano, si compensano, si completano a vicenda. In certi casi è come se la femmina avesse l'ultima parola: i maschi combattono (sfoderando artigli, corna, zanne, scatto, forza, potenza e così via), ma la femmina decide la sorte ultima del vincitore. In altri casi, i maschi non competono affatto, o solo in senso lato e indiretto: cioè, fanno a gara per attrarre o eccitare le femmine (con peli e criniere, piumaggi e code, oppure un nido ben fatto, canti e altri rituali di corteggiamento), le quali selezionano il compagno più gradito.

Ebbene, che cosa è accaduto nel corso del tempo? Come vedremo di seguito, l'immaginario collettivo – probabilmente sin dalla notte dei tempi – non ama celebrare la scelta femminile, ma esalta generalmente la lotta maschile (si pensi alla battaglia di Troia, al ratto delle Sabine, ecc.), oppure vede nella donna la *femme fatale* (vogliamo parlare di Elena di Troia?).

Questa tradizione interpretativa potrebbe aver deformato la comprensione dei fenomeni considerati.

Il maschio combattente

Tema ricorrente nella letteratura d'ispirazione naturalistica di fine Ottocento è quello del maschio bruto preistorico e primitivo che combatte con i consimili per la conquista della femmina; e, poiché all'alba dell'umanità la distinzione fra uomo e scimmia si assottiglia, i combattenti possono essere selvaggi *Homo sapiens* o uomini di Neanderthal, ma anche ominidi, Pitecantropi, oppure vere e proprie scimmie, o ibridi di varie fattezze. La storiografia ritiene che sia stata l'enorme risonanza dell'*Origine dell'uomo* di Darwin a far diventare popolare in Occidente questo genere di romanzi d'ambientazione preistorica, imperniati su sentimenti di amore, lotte, delusioni e gelosie (cfr. Larson 2009: 176). Tra gli altri, per fare qualche esempio, in Francia si ricordano *Romans Préhistoriques: le monde inconnue* del 1876, di Élie Berthet (ripubblicato nel 1885, con il titolo *Paris avant l'histoire*); *Vamireh* (1892) e *Nomai, Amours lacustres* (1911) di J. H. Boex; nel mondo anglo-americano, *The Woman Stealers* (1905) di J. H. Knight-Adkin; *Romance of the Polar Pit* (1901) di Robert Bennet; *Before Adam* (1906) di Jack London; *Wolf: Memories of a Cave Dweller* (1908) di Peter McCord (Larson 2009: 176-177; Verzotti 2004). In tutti questi lavori vi sono maschi primitivi – descritti come bruti pelosi, possenti ed erculei, oppure come bestioni antropomorfi e scimmioni – che, sfidando fiere selvatiche e persino mostri mitologici (immagini trasfigurate della selezione naturale), lottano tra loro in suggestive ambientazioni preistoriche per la conquista di una femmina. Il lieto fine ovviamente non è scontato; e questo aumenta la drammaticità delle vicende narrate.

Altrettanto accade nell'arte figurativa ottocentesca di *fin-de-siècle*. Nell'articolo pubblicato sul precedente numero di questa rivista (n. 3-2013), che si collega idealmente al presente, sono stati già menzionati un paio di quadri di pittura francese. In un quadro di Paul Jamin del 1889, intitolato *Abduction*, due uomini primitivi combattono per il possesso di una donna, strappandosela a vicenda, come fosse una preda.

Il medesimo tema si osserva in František Kupka, di origini ceche ma vissuto a Parigi. Nell'opera *Anthropoides*, del 1902, egli raffigura due scimmioni antropomorfi che lottano per una femmina che sta a guardare la scena immobile, con dei fiori rossi in mano.

Altri esempi si possono rintracciare nei simbolisti tedeschi d'ispirazione naturalistica, come Max Klinger, Franz von Stuck, Alfred Kubin e Arnold Böcklin. Diversi loro dipinti rappresentano scene di competizione maschile umana o umanoide, con lotte cruente e uccisioni (Larson 2009: 181-182; Morton 2009). Anche in pittori di animali (non umani) e paesaggisti, come Richard Friese o Wilhelm Kuhnert, si riscontra lo stesso *topos*.¹ In *Fighting Moose* (in tedesco: *Kampf gegen Moose*), risalente agli anni Novanta dell'Ottocento, Friese dipinge, per esempio, uno scontro fra due maschi di alce in una foresta, mentre sullo sfondo fra gli alberi si intravedono una o più femmine che aspettano l'esito della battaglia con il resto del branco (Figura 1).



Figura 1. Richard Friese. *Kampf gegen Moose* (anni Novanta dell'Ottocento). Olio su tela. Collection Rijksmuseum Twenthe, Enschede, The Nederland.

Cambiando completamente contesto geografico e socio-culturale, spostandoci nel continente americano, il tema della disputa maschile per la donna ricorre in tutta la sua drammaticità anche in un'opera del primo "artista cowboy" dell'Arizona, Lon Megargee (1883-1960), che ha immortalato scene di vita quotidiana riguardanti cowboy, mandriani e *señoritas*, indiani Pueblo, vacche e cavalli, coyote e cactus. Tra i suoi murali e dipinti, di cui molti sparsi nei *ranch* da lui visitati nel corso della sua vita vagabonda, ricordiamo *Men fighting over a woman*, risalente agli inizi del Novecento. In esso, i combattenti sono così presi dalla lotta che quasi calpestano la donna, "oggetto" della contesa. Non è affatto scontato, ovviamente, che Megargee conoscesse le idee di Darwin; anzi, è poco probabile che la sua opera ne fosse (esplicitamente) informata e in qualche senso condizionata. Però, ciò consente

di fare un'utile puntualizzazione: quel che si vuole enfatizzare con la presente sequela di esempi non è il legame con Darwin, quantunque in alcuni casi ci sia, ma il fatto in sé che esista un parallelismo o una sovrapposizione di punti fra l'immaginario collettivo, nella fattispecie artistico, e il discorso scientifico. Questo aspetto diverrà oggetto di una riflessione finale.

Tornando in Europa, la passività della donna e la rappresentazione del maschio quale elemento attivo della scelta sessuale, nonché fautore unico della conquista del partner, si ritrova anche in una popolare e nota scultura di Emmanuel Frémiet, intitolata *Gorille enlevant une femme* (in inglese: *Gorilla carrying off a Woman*), del 1887, (Figura 2) che rappresenta il rapimento di una donna da parte di un gorilla.



Figura 2. Emmanuel Frémiet. *Gorille enlevant une femme* (1887). Bronzo. Musée des Beaux Arts de Nantes.

Frémiet aveva confezionato una scultura analoga già nel 1859, qualche mese prima della pubblicazione dell'*Origine delle specie* di Darwin, ma l'opera aveva avuto meno risonanza, quantunque fosse recensita da Charles Baudelaire. Frémiet aveva inteso questo suo primo gorilla come una femmina, indicandolo chiaramente nella didascalia alla base della statua, ma l'animale è stato sempre considerato come un maschio (Larson 2009: 178-179), persino nella recensione di Baudelaire, nella quale si legge: «Perché non un coccodrillo, una tigre o qualunque altra bestia che potrebbe mangiarsi la donna? Perché no? Si intuisce che l'interesse non è mangiarla, ma possederla. Perché quella scimmia solitaria, quella grande scimmia, né più né meno che un uomo, manifesta talvolta lo stesso appetito umano per la donna» (Baudelaire 1992: 314). Tutto ciò anticipa la storia dell'imponente scimmione del romanzo di Delos W. Lovelace, noto come King Kong.

¹ Friese e Kuhnert, di scuola prussiana post-romantica, furono riscoperti ed esaltati durante il periodo del Terzo Reich, poiché avevano dipinto la vita selvaggia e mitologica nordica (Wonders 2005; 2006). Più in generale, sull'argomento "arte e nazismo", cfr. (Davidson 1988-1995).

L'altra faccia della medaglia: sconfitta e gelosia

Abbiamo visto che la competizione maschile è generalmente raffigurata nell'arte come azione in pieno svolgimento, dai toni gladiatori. A questo tema fa da contrappunto, comprensibilmente, quello relativo al passo successivo e consequenziale: l'esito di duelli e battaglie. In questo caso, vale il principio che *tertium non datur*: o vittoria o sconfitta. Si pone, quindi, una forbice fra l'ottimismo progressista che guarda ai risvolti positivi della selezione sessuale, strizzando l'occhio al vincitore, e, all'opposto, il pessimismo derivante dalla considerazione, talvolta misera e malinconica, del perdente. Nell'arte, soprattutto quella pittorica, il primo aspetto è per lo più sottinteso, taciuto; o, meglio, non è celebrato in maniera vistosa, poiché, quando talvolta sembra esserci, è affidato all'intuizione dello spettatore mediante allusioni e simboli (Morton 2003; Morton 2009: 60-61), concernenti il successo del più forte, lo sviluppo della umana specie o l'avanzamento della società. Il secondo aspetto, invece, aggancia il *pathos* della sofferenza e, forse, sembra prestarsi meglio all'arte. Per questo possiede una frequentazione relativamente più ampia. Esso è presente, per esempio, in alcuni simbolisti tedeschi appartenenti ai movimenti artistici denominati *Jugendstil* e *Lebensreform*, di cui alcuni già citati – come Böcklin, Klinger, Stuck e Kubin, cui vanno aggiunti i nomi di Ernst Moritz Geyger, Gabriel von Max e Richard Müller –, i quali si sforzano di riabilitare, tra l'altro, i sentimenti dell'animo umano di fronte alla competizione, alla battaglia e alla morte di cui sembra intriso il darwinismo, almeno nella sua immagine pubblica (Morton 2009: 61). L'uomo non è più "al di sopra" delle parti, per così dire, ma parte in causa, nella lotta per l'esistenza. Il suo posto è quindi *interno* alla natura, piuttosto che *esterno*; e ciò, in alcune opere di questi autori, sembra evocare ansia, inquietudine e frustrazione (*ibidem*). L'uomo e gli animali sono un tutt'uno, per esempio, apparentemente persino a livello intellettuale, nel dipinto a penna e china di Klinger intitolato *La teoria di Darwin*, del 1875, nel quale uno scienziato discute con un bestione antropoide, forse non propriamente una scimmia, con un libro in mano e due teschi, di cui uno umano e l'altro scimmiesco, mentre il bestione tiene in braccio un bambino, con dignità, alludendo con ciò alle origini dell'uomo (Morton 2009: 68-69). La medesima intimità è presente in un'incisione di Geyger, intitolata *Disputa darwiniana*, in cui alcuni scimpanzé osservano un cucciolo d'uomo, a mo' di iperbole, sfogliando al contempo, forse non senza una certa ironia, un enorme libro (Morton 2009: 69-70).

Gli umani si fronteggiano con gli altri animali in maniera drammaticamente paritaria, o sbilanciata in senso a noi non favorevole. Per esempio, in un'opera di Kubin, intitolata *Una sola donna per tutti*, un gruppo di scimmioni circonda una donna incatenata, mentre l'elemento maschile umano è fuori campo, o, meglio, non c'è, manca del tutto: si presagisce che

sia stato sconfitto, allontanato (Larson 2009: 181-182). Altre volte la bestialità della lotta per la donna investe anche creature fantastiche quali centauri e fauni, come in *Herkules und Nessus* di von Stuck (Fig. 3), in cui l'uomo, rappresentato da Ercole, si contrappone appunto a un centauro, Nesso, lasciando intravedere possibili connessioni, e persino similitudini, fra l'antropologia moderna e la mitologia antica (Larson 2009: 182).



Figura 3. Franz von Stuck. *Hercules e Nessus* (1927). Olio su tela. Collezione privata, Germania. (Copia presso Museum Villa Stuck, München).

Nella disputa sessuale con-specifica uomo-uomo, il singolo contendente è perso in un mondo di violenza, sofferenza e carnalità, nel quale la natura, tutt'altro che indifferente e neutrale, a volte appare compiaciuta o addirittura si beffa del dolore inflitto alle sue creature. Ciò riecheggia i temi romantici e struggenti della *Naturphilosophie*, ma anche, in qualche senso, il noto pessimismo filosofico di Schopenhauer, legato all'idea di una cieca volontà di vivere (forse anche a quello leopardiano della "natura crudele"?).² Nella battaglia per la conquista del partner, la natura compiaciuta e beffarda viene simboleggiata, manco a dirsi, dalla donna, la quale, in alcuni casi, pur restando passiva in disparte ad attendere l'esito del duello maschile, possiede un atteggiamento sarcastico. Esempio al riguardo risulta un'opera di von Stuck, intitolata *Lotta per la donna* [*Der Kampf ums Weib. #1*], del 1905 (Figura 4); in essa vi sono due uomini che si fronteggiano e una donna dallo sguardo fiero, soddisfatto. Sembra che goda dell'idea di essere la causa di quella contesa cruenta dal finale incerto, forse sanguinoso. Se ne sta in piedi con le mani sui fianchi: il portamento è eretto, quasi a simboleggiare che non si tratta di una vittima. Ha l'aria di una *femme fatale*.

² Leopardi probabilmente ebbe un certo seguito anche in Prussia, e in particolare la sua immagine della "natura crudele", ma non è chiaro quale fosse la reale diffusione della sua opera. Per un altro verso, Schopenhauer, per un fatto di date, poté essere influenzato da Cuvier e Lamarck nel pensare all'uomo in termini di "bestie selvatiche" (Morton 2009: 68), mentre fu Nietzsche ad avere come riferimento Darwin. Cfr. (Richardson 2004).



Figura 4. Franz von Stuck. *La lotta per la donna #1* (1905). Olio su tela. Ermitage, St. Petersburg.

Il passaggio da vittima a carnefice della donna in von Stuck era già avvenuto in realtà qualche anno prima, in un lavoro intitolato *Il bacio della sfinge* [*Der Kuß der Spinx*], del 1895. La figura fantastica della sfinge, fatale e ammaliatrice, a cui von Stuck fa ricorso diverse volte nei suoi dipinti, in questo caso sovrasta un uomo in ginocchio, al di sotto di lei, soggiogato, sottomesso dalla passione o dall'amore. Di tutto ciò, però, non resta traccia nella seconda *Lotta per la donna* [*Der Kampf ums Weib. #2*] di von Stuck, del 1927, meno nota della precedente, in cui la "lei" torna a essere indifesa e impaurita, persino angosciata per l'esito degli eventi.

È questa, dunque, l'alternativa per la donna nella contesa sessuale: preda indifesa o *femme fatale*. In quest'ultimo caso emergono sconfitta e gelosia, oppure tristezza e disperazione. In altre parole, la donna come *femme fatale* spesso è ciò che fa da contrappunto alla misera condizione del perdente. Per strade diverse, questo è evidente, per esempio, anche nel simbolismo di due noti impressionisti: Edvard Munch e Oscar Kokoschka (Larson 2009: 183-188).



Figura 5. Edvard Munch. *Gelosia* (1895). Olio su tela. Historical Museum, Bergen, Norway

Nel quadro intitolato *Gelosia*, del 1895 (Figura 5) Munch dipinge il proprio volto in primo piano, malinconico e soffer-

rente, mentre la donna fatale è in piedi sullo sfondo accanto a un altro uomo, il rivale, riproducendo l'immagine biblica della tentazione, sotto un albero di mele: il suo vestito, rosso, è aperto sul davanti, esponendo perfettamente il corpo, soprattutto nelle sue parti intime. L'autore, cioè il triste perdente, è raffigurato con barba e baffi ben evidenti e ciò potrebbe simboleggiare non solo trasandatezza e scompiglio esistenziale (Larson 2009: 186). Barba e baffi, infatti, per Darwin rappresentavano dei chiari caratteri sessuali secondari maschili, di tipo ornamentale; e, qualora non si tratti solo di una scelta personale dell'artista (per accentuare la crisi personale), questo potrebbe simboleggiare l'antagonismo fra i due maschi dipinti. A ciò corrisponderebbe, d'altronde, la capigliatura lunga e sensuale della donna, che riproduce quel che nel sistema darwiniano è un tipico carattere sessuale secondario femminile (*ibidem*).

Anche Kokoschka, come Munch, coltivò la condizione della perdita nello scontro per la conquista della donna. La sua relazione con Alma Mahler, vedova del compositore Gustav Mahler, terminò quando lei lo lasciò (1915) per l'architetto Walter Gropius (Larson 2009: 188). L'artista geloso e devastato tentò inutilmente di riconquistarla, prima di farne una bambola con le sue fattezze (*the Mahler Doll*) che immortalò in un dipinto del 1922, dal titolo *Uomo con bambola* (Figura 6). In esso, Kokoschka ritrae se stesso con il proprio fantoccio femminile. Con ciò, la donna-oggetto e passiva – quasi chiudendo il cerchio sin qui descritto – si confonde con la *femme fatale*: entrambe possono rendere l'uomo perdente e dannato nella contesa amorosa.



Donna passiva o lasciva? Ovviamente, né l'una né l'altra per Darwin...

Cerchiamo di riprendere il filo del discorso. Si è detto che la teoria della selezione sessuale di Darwin possiede due componenti: la lotta maschile e la scelta femminile. Che cosa abbiamo fatto sin qui? Facendo riferimento all'arte quale sedimento eccelso dell'immaginario collettivo umano, si è cercato di illustrare l'idea di un mancato riconoscimento dell'importanza della componente femminile nella selezione sessuale, quale elemento co-determinante ai fini evolutivi. Con ciò non si intende criticare in maniera a dir poco vanagloriosa una intera tradizione storico-interpretativa, con profonde radici antropologiche, sociali e culturali, quantunque

3. Per indicazioni bibliografiche più estese, si veda il contributo sul medesimo argomento pubblicato nel precedente numero di questa rivista.

non condivisibile e nella maggior parte dei casi da biasimare per i suoi risvolti a volte sessisti e discriminatori. Piuttosto, si intende enfatizzare la relativa complessità contenutistica della teoria di Darwin della selezione sessuale, così come espressa nella sede pubblica delle sue opere a stampa; e, al contempo, ci si chiede se la componente ideologica non abbia potuto in

qualche senso e misura condizionare, oltre che le concezioni dell'autore, anche e soprattutto la ricezione delle sue idee. Questo ci ricorda che la nostra stessa idea della concezione di Darwin della donna è un prodotto socio-culturale, nonché un risultato storicamente determinato.

Riferimenti bibliografici³

- Baudelaire C. (1992, ristampa). *Essays sur l'art* (1859). Paris: Le Livre de Poche.
- Davidson M. G. (1988-1995). *Kunst in Deutschland 1933-1945: Eine wissenschaftliche Enzyklopädie der Kunst im Dritten Reich* (Bände 1-3). Tübingen: Grabert.
- Larson B. (2009). *Darwin's Sexual Selection and the Jealous Male in Fin-de-Siècle Art*. In Larson B., F. Brauer (Eds.). *The Art of Evolution. Darwin, Darwinism and Visual Culture* (pp. 173-193). Hanover (New Hampshire, USA) and London: University Press of New England.
- Morton M. (2003). "Impulses and Desire's": Klinger's Darwinism in Nature and Society. In *Nineteenth-Century Art Worldwide: A Journal of Nineteenth-Century Visual Culture* (Vol. 2). Spring. Estratto da: http://www.19thc-artworldwide.org/spring_03/articles/mort.shtml.
- Morton M. (2009). *From Monera to Man: Ernst Haeckel, Darwinismus, and Nineteenth-Century German Art*. In Larson B., F. Brauer (Eds.). *The Art of Evolution. Darwin, Darwinism and Visual Culture* (pp. 59-91). Hanover (New Hampshire, USA) and London: University Press of New England.
- Verzotti G. (a cura di). (2004). *Il Bello e le bestie. Metamorfosi, artifici e ibridi dal mito all'immaginario scientifico*. Milano: Skira.
- Wonders K. (2005). *Hunting Narratives of the Age of Empire: a Gender Reading of Their Iconography. Environment and History*, 11, pp. 269-291.
- Wonders K. (2006). *Wildlife art and the Nazis*. In *Lychnos. Årsbok för idé- och lärdomshistoria* (pp. 70-86). Stockholm: Almqvist & Wiksell. Estratto da <http://www.vethist.idehist.uu.se/lychnos/articles/2006-56.pdf>.

Alessandro Volpone,

Docente universitario, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari



L'acqua e la sua anima

Le città di cura al tramonto della monarchia asburgica
Intervista allo storico Rodolfo Taiani.

L'acqua con la sua capacità di veicolare elementi strappati alle rocce ed alle profondità della terra, le sue proprietà curative vere o presunte, ripropongono il tema dell'uso terapeutico dell'acqua. L'interesse storico per queste pratiche curative note da secoli è però in grado di farci scoprire inaspettate analogie fra gli interrogativi che medici e ricercatori si ponevano nell'ottocento, sulle proprietà di alcune acque termali e le domande che ancora oggi sono alla base di ricerche cliniche e chimico-immunologiche.

Recentemente è stato segnalato da Avène, nota località termale francese, l'isolamento di un organismo classificato come *Aquaphilus dolomiae* (1, 2), da cui sarebbero state estratte varie frazioni attive con spiccata attività antiinfiammatorie, alcune brevettate con la denominazione *I-modulia*, di grande interesse anche per chi non si occupa di terma-

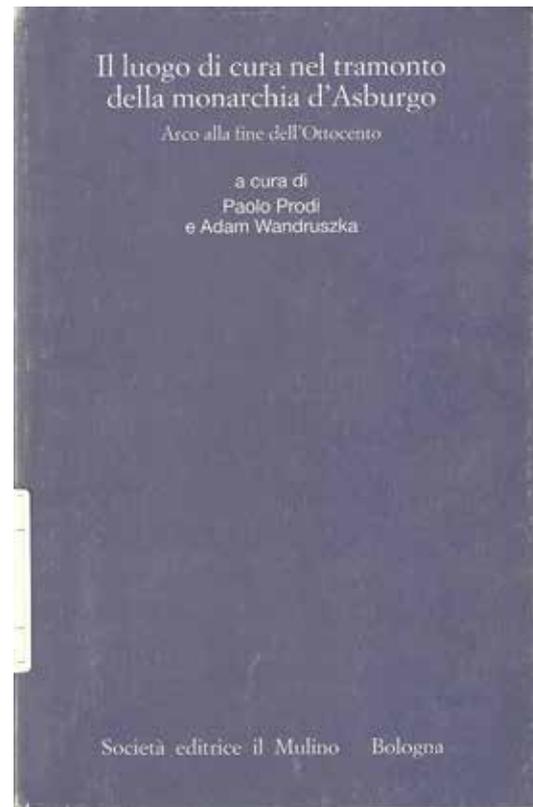
batterica cutanea, intestinale o delle vie aeree (oggi identificata come *microbiota*) possa essere condizionata con l'uso di queste acque. Sarebbe infatti stupefacente se fosse possibile indurre modificazioni del *microbioma*, che è più di due kilogrammi del nostro peso e composto da batteri, che con noi convivono popolando l'intestino, le mucose e la cute e che sono in grado di interagire, condizionare e farsi condizionare dal nostro assetto immunitario. Sul piano concettuale è anche curioso considerare, come a fronte dell'interesse generale per l'ecologia del pianeta e dei mutamenti ambientali, il concetto di *microbiota* evocato a sua volta, l'interesse per il ruolo dell'ecologia e della biodiversità in scala microbiologica, applicata ai singoli individui ed al loro equilibrio immunitario.

Sul piano del costume poi, questi concetti possono evocare anche l'interesse per i rimedi "naturali", che del tutto indipendentemente dalle evidenze scientifiche disponibili, riempiono i messaggi pubblicitari su stampa e tv. Ecco quindi che ancora una volta il cerchio si chiude, in maniera apparentemente non dissimile da quanto è già avvenuto in passato, mettendo in sequenza i modi di sentire di un periodo storico, l'approccio clinico e della ricerca in grado di proporre risposte e di produrre forse evidenze scientifiche a sostegno di una visione del mondo. Questo sentiero e queste domande mi hanno portato da Rodolfo Taiani, studioso della Fondazione Museo Storico del Trentino. Ho letto due testi che ave-



lismo. Queste segnalazioni hanno destato curiosità, anche dove la Dolomia (come roccia in grado di condizionare il contenuto carbonato-calcico delle acque) è di casa, come nella zona dolomitica. La ricerca biologica è oggi in grado di identificare, con metodi di sequenziamento del DNA batterico, organismi che in passato non potevamo conoscere o perché non coltivabili o perché presenti in carica troppo bassa per essere isolati. Ma ora in breve tempo sapremo se questo battere è presente anche in altre acque e con le stesse tecnologie si potrà probabilmente verificare anche se la flora





va scritto nel 1991 (3) e 1996 (4) e, grazie alla sua cortesia, ho potuto porgli alcune domande.

Lei ha scritto che “Le virtù terapeutiche di alcune acque sorgive destarono, a partire dalla seconda metà del settecento, un interesse del tutto nuovo”, favorendo il fiorire di un nuovo filone di letteratura chimico – naturalistico. Si volevano “spiegare le mirabili facoltà e prerogative”, cioè l’efficacia di queste acque, che peraltro pare avessero già da tempo un uso curativo fra le popolazioni locali. Le acque vennero analizzate in vari modi per individuarne le varie componenti. Ma lei scrive: “I quesiti posti inizialmente resteranno, tuttavia, senza risposta. L’“anima” dell’acqua, la sua più nascosta essenza, continuerà a sfuggire ad ogni più attenta osservazione e la sua “energia”, identificata ipoteticamente ad un certo punto con la neoscoperta radioattività, resterà celata nella materia liquida”. Lei ha commentato ricordando che “Considerazioni di ordine medico, il progresso della scienza chimica e la volontà - di favorire lo sfruttamento economico delle risorse termali - favorirono il fiorire di questo nuovo filone di letteratura chimico-naturalistica“. Ci può raccontare come questi elementi si sono fusi caratterizzando i costumi, la medicina, i ruoli e l’organizzazione sociale di un intero periodo storico?

Il quando e il perché di una trasformazione sono evidentemente aspetti centrali della ricerca storica che di per sé mira a cogliere il mutamento, il passaggio da una condizione a un’altra. Questa banale constatazione è utile a sottolineare, tuttavia, un altro elemento forse non altrettanto scontato: istanze mediche, progresso della scienza chimica e volontà di sfruttamento economico delle risorse termali non agirono simultaneamente né sono da vedersi necessariamente in questa o altra successione. È quindi oggettivamente difficile capire il peso che ciascuna di queste varianti ha assunto nella caratterizzazione dei ruoli e delle organizzazioni sociali nel

periodo qui considerato, quello in linea di massima posto fra fine Settecento e fine Ottocento. È, però, indubbio come da un certo momento in avanti, in questo arco di tempo, società ed economia si siano aperti a scenari del tutto nuovi grazie all’evoluzione del discorso scientifico: la scienza nel senso più ampio del termine ha sviluppato una grande capacità d’indagine realizzando quelle continue e per certi versi sorprendenti scoperte che hanno offerto sostegno concreto alle ambizioni di ascesa sociale e culturale delle nuove classi borghesi di estrazione urbana. Basterebbe d’altronde dare uno sguardo anche superficiale alle biografie di coloro che nel più delimitato territorio trentino s’impegnarono proprio nell’indagine chimica e nello sforzo di valorizzare le virtù terapeutiche delle numerosissime fonti di acqua minerale presenti sul territorio per scorgervi delle esemplificazioni di un simile processo. È da questa penetrazione della scienza nella vita di tutti i giorni che è andata prendendo forma nel corso dell’Ottocento anche una diversa rappresentazione e percezione del concetto di salute, altrimenti espresso in quel nuovo modello comportamentale che lo storico tedesco Alfons Labisch ha definito come *homo hygienicus* (*Homo Hygienicus: Gesundheit und Medizin in der Neuzeit*, Francoforte-New York: Campus Verlag, 1992).

Del libro “Il luogo di cura nel tramonto della monarchia d’Asburgo” curato da Paolo Prodi e Adam Wandruszka, Lei ha scritto un capitolo che ha un titolo già molto evocativo e per me di grande interesse: “Ambiente e salute il mito del “Kurort” fra presupposti scientifici e processi culturali“. Le città di cura e la nascita dei grandi centri termali in Europa ed in Italia segnarono un’epoca, ma l’aspetto più interessante, che lei ha sottolineato è quello delle città di cura come “termine di espressione e luogo di rappresentazione di una diversa concezione dell’ambiente naturale, e dell’atteggiamento assunto nei suoi confronti“. Può parlarci di questo aspetto?

Penso di poter rispondere a questa domanda accennando a ciò che nelle città di cura ha assunto un'importanza quasi centrale, la pratica delle passeggiate. Chiunque abbia letto la *Montagna incantata* (o *magica* nella più recente nuova traduzione) di Thomas Mann ha sicuramente presente, anche se si parla di un contesto diverso da quello dei centri termali, le lunghe camminate al quale gli ospiti del centro sanatoriale nel quale si svolge la vicenda narrata, si dedicano – in ogni stagione, col sole e con la pioggia, con il caldo e con il freddo – nei lunghi periodi di ricovero. Escursioni durante le quali Hans Castorp, Lodovico Settembrini e Leo Naphta indagano sulla condizione esistenziale dell'uomo attingendo alle proprie letture e alle rielaborazioni critiche personali. Sembra quasi che l'incessante attività dialogica trovi alimento non solo nel bagaglio di conoscenze di ognuno dei tre protagonisti ma sgorgi in un certo senso dalla natura stessa, dalla relazione che in questo continuo deambulare i singoli individui riallacciano fra sé e con l'ambiente circostante. Dalla natura, rappresentata come un'entità distinta, ma al tempo stesso immanente, l'uomo può attingere costante ispirazione. Un'immagine che riemerge prepotentemente in quelle splendide pagine in cui si racconta di Castorp impegnato in un'esplorazione solitaria con gli sci, sorpreso da una tormenta di neve. Un ritmo incalzante e una forza narrativa straordinaria, restituiscono le sensazioni di disorientamento, smarrimento e solitudine del protagonista come altrettante espressioni di un'interiorità che solo la totale immersione in una natura autentica e indomabile ha saputo far riemergere. La cura del corpo s'interseca e s'integra così con la cura dello spirito, di quegli elementi interiori che con il Novecento e l'opera di Freud saranno ricondotti nella sfera della psiche. Tali elementi emergono peraltro più o meno esplicitamente in tutte quelle topografie mediche, guide turistiche o anche testimonianze soggettive che rammentano all'uomo che la sappia cogliere la straordinaria capacità rigenerativa insita in tutte le manifestazioni della natura: la vegetazione, i paesaggi, i colori, i profumi, i diversi eventi climatici. Una dimensione empatica che si contrappone alle storture del luogo "disumano" per eccellenza, la città, dove alla virtuosa energia della naturalità si è sostituita la crudele corruzione dell'artificialità, negazione di quanto l'uomo dovrebbe e potrebbe conservare della sua interiorità. Allora anche la frequentazione degli stabilimenti termali e l'utilizzo delle acque nei modi più diversi, dall'assunzione metodica e sistematica per un determinato periodo fino alle abluzioni, assumono un po' il significato, al di là degli effetti terapeutici, di una ricerca della propria "vera" essenza, di quella componente genuina che l'acqua stessa e la sua purezza sembrano riflettere. L'indagine chimica vuol certo indagarne e comprenderne le proprietà, ma questo interesse sembra più finalizzato a fini commerciali. Se una determinata acqua minerale può aiutare a conseguire interessanti risultati terapeutici, tale effetto, nella proposta medico-turistica e nella percezione più diffusa, appare legato soprattutto al luogo dal quale sgorga, come se i principi attivi in essa disciolti potessero agire positivamente sull'individuo solo in comunione con gli effetti benefici esercitati dall'ambiente. Ecco perché allora i luoghi di cura sono da ritenersi espressione di una diversa concezione dell'ambiente che si riconduce senz'altro all'esaltazione della dimensione del puro e incontaminato, ma soprattutto alla capacità di scorgere, comprendere e talvolta riprodurre ciò che di questa condizione può essere posto al servizio dell'uomo stesso.

Per quanto riguarda le indagini sull'ambiente lei ha ricordato come "la stretta correlazione fra ambiente e salute o meglio di una diretta influenza dei fattori climatico-ambientali sull'andamento della condizione fisica umana, non è mai stato argomento ignorato dalla riflessione medica, fin dalle sue origini. Semmai sono mutati nei secoli i modi e gli obiettivi con cui si è guardato a queste tematiche". Quale rilevanza ha avuto la possibilità, alla fine del diciottesimo secolo, di misurare e dimostrare l'esistenza di precisi legami fra ambiente e salute?

Ancora nel diciassettesimo secolo l'impostazione ippocratica della medicina attribuisce grande importanza nella conservazione e tutela della salute individuale e collettiva alle condizioni climatico-ambientali. Si ritiene, infatti, e questo ben oltre la metà dell'Ottocento, che l'insorgenza di numerose malattie ed epidemie sia propiziata dalla formazione del cosiddetto miasma, ossia dalla corruzione dell'aria prodotta dall'esalazione di vapori putridi e maligni causati dalle acque stagnanti, dalle sepolture, dai rifiuti, dagli scoli fognari a cielo aperto, dalle lavorazioni particolarmente tossiche o dalla presenza di luoghi di ricovero o detenzione all'interno delle mura cittadine. Pur non essendo ancora noti i meccanismi del contagio, si suppone che la malattia possa trasferirsi da un individuo all'altro per contatto o per la presenza proprio di particolari condizioni ambientali. In questo contesto la correlazione fra ambiente e salute è sicuramente affermata, ma non oggettivamente accertata, se non per quanto suggerito dalla semplice osservazione e ispezione visiva. È solo nel corso dell'Ottocento che si comincia a disporre di dati e misurazioni effettive, che, come nel caso della composizione chimica dell'acqua, iniziano a definire quali condizioni vadano rispettate e quali garanzie offerte per la tutela della salute. Un esempio per tutti: è proprio grazie all'indagine chimica sulle fonti d'acqua minerale che si vanno via via definendo i parametri che fissano i criteri di potabilità dell'acqua. In un ambiente, specie quello urbano, dove le fonti di approvvigionamento idrico sono per lo più rappresentate da rogge o pozzi inquinati a causa di utilizzi promiscui o d'infiltrazioni la nuova frontiera dell'analisi chimica contribuisce a fissare delle prime regole di utilizzo. Bisognerà però attendere oltre la metà dell'Ottocento perché la misurazione e i dati numerici di un'analisi, diventino parte integrante di una diversa coscienza, più positivista, della lettura del legame fra ambiente e salute.

Terapie naturali e ambiente come insieme di clima e paesaggio sono i tratti che caratterizzavano le "città di cura". Questa visione fu fatta propria allora dalla nascente industria turistica con il concetto delle "terapie naturali" come la cura dell'uva, del latte fresco di mucca o di capra, che sono arrivate fino a noi. Lei ha affrontato però anche il tema del ruolo del medico in questo modello. Mi pare che il suo mutare nel tempo, possa aiutarci a coglierne l'evoluzione. Può parlarci di questo aspetto?

Non si può parlare del ruolo del medico e della sua evoluzione anche all'interno del modello sanitario rappresentato dalla "città di cura" senza tener conto di quel passaggio storico, avviatosi a partire dal XVIII secolo, noto come processo di medicalizzazione, ossia la trasformazione progressiva della scienza medica da arte di guarigione applicata al singolo a insieme pervasivo di saperi e pratiche utilizzato per la tutela

dell'integrità dell'intero corpo sociale. Si tratta evidentemente di un percorso lento e complesso che riconosce nella salvaguardia e nel miglioramento del livello di benessere fisico della popolazione, in altre parole della salute pubblica, altrettanti temi centrali di quella nuova azione di governo volta a farsi carico estesamente sia dell'emarginazione sociale e della miseria, sia – come afferma Michel Foucault – della «pianificazione della società» (Michel Foucault, «La politica della salute nel XVIII secolo». In: *Archivio Foucault*. Milano: Feltrinelli, 1997: II, 191). Il passaggio da una relazione di tipo individuale a una di tipo sociale è stata possibile, però, solo nella misura in cui il processo di medicalizzazione ha saputo coinvolgere anche il singolo stesso. Tale coinvolgimento parte da un'identificazione e produce un'aspettativa. L'identificazione nasce quando la divisione tra psiche e soma fa del corpo un mero oggetto fisico; l'aspettativa è che la medicina trattando i sintomi patologici delle persone, possa affrancare da più vasti problemi sociali («Gli scopi della medicina: nuove priorità». *Politeia*. Milano, a. 13 (1997), n. 45). Alla medicina si attribuisce così il potere di risolvere tutto, al prezzo però di una semplificazione, di una riduzione del bisogno in malattia, con ciò che ne consegue, ovvero «la traduzione in termini medici di problemi che dovrebbero essere affrontati con misure sociali» (Franca Ongaro Basaglia e Giorgio Bignami, «Medicina/medicalizzazione». In: *Salute/Malattia: le parole della medicina*. A cura di Franca Ongaro Basaglia. Torino: Einaudi, 1982: 158). È quanto si riscontra anche all'interno delle «città di cura» dove la presenza del medico non è pensata solo a soddisfare la necessità di legittimare e controllare alcune pratiche terapeutiche proprie alla tradizione empirica, ma ben più di

conquistare al medico stesso nuovi spazi d'azione nei quali affermare il primato della scienza di cui è rappresentante nella ricerca del benessere della popolazione nel suo complesso.

Riferimenti bibliografici:

1. Burrain M* et al. Aquaphilus Dolomia gen.nov., sp.nov., isolated from a deep aquifer. (Abstract)
2. Aries M et al. Interest of I-modulia, an Aquaphilus dolomia extract, in immune inflammatory response of atopic dermatitis pathplogy. Dermo Cosmetic Department, Pierre Fabre R&D Center, Toulouse, France
3. L'acqua e la sua anima: il contributo della scienza chimica allo sfruttamento delle fonti di acqua minerale nella prima metà del XIX secolo. Da NUNCIUS Annali di storia della scienza - Istituto e Museo di Storia della Scienza, Firenze – Anno VI, 1991, fasc. 2 - Editore Leo S. Olschki – Firenze
4. Ambiente e Salute: il mito del "Kurort" fra presupposti scientifici e processi culturali. Da "Il luogo di cura nel tramonto della monarchia d'Asburgo" a cura di Paolo Prodi e Adam Wandruszka – Soc. editrice il Mulino, Bologna, 1996

Ermanno Baldo

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

Rodolfo Taiani lavora attualmente presso la Fondazione Museo storico del Trentino come responsabile dell'area editoria e servizi. Ha conseguito il dottorato in storia presso l'Istituto Universitario Europeo di Fiesole con una tesi sulla storia dell'organizzazione sanitaria in Trentino nella prima metà del XIX secolo discussa nel 1991. Tale lavoro, successivamente sviluppato e rielaborato, è stato edito nel 1995 presso l'editore il Mulino di Bologna con il titolo *Il governo dell'esistenza: organizzazione sanitaria e tutela della salute pubblica nella prima metà del XIX secolo in Trentino*. Nella sua attività di ricerca e di studio ha costantemente privilegiato temi legati alla storia sociale e culturale della medicina e della sanità con particolare riferimento alla storia dell'istituzione manicomiale, della tradizione terapeutica popolare, della professione farmaceutica e più di recente del termalismo.

CFDB ... PER TUTTI

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

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

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

CFDB FINDER
 Condition: *Pseudomonas aeruginosa*
 Intervention: pharmacological_intervention
 Category: Anti Bacterial Agents
 Specific Intervention: Inhalation OR nebuli
 Mode of Administration: Inhalation OR nebuli

Legenda

- Cochrane Review (3)
- DARE Review (4)
- Evidence Study or Review (3)
- Abstracts from RCT (1)
- Ongoing trial (0)
- HTA (1)
- Abstracts/Conferences (2)

ID	Type	Title	SO
CD001021 2011, updated 31 Mar 2011	Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Review	Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis	Health Technology Assessment Review 2011, Issue 12 Art. No. CD001021 doi: 10.1002/14712001.cd001021.pub2
CD004197 2009, updated 2 AUG 2009	Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Review	Antibiotic strategies for eradication of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in people with cystic fibrosis	Systematic Reviews 2009, Issue 2, Art. No. CD004197 doi: 10.1002/14712001.cd004197.pub2
DARE: 1201302078 2012	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotic for the treatment of chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis: antibiotic review of randomised controlled trials	Paediatric Pharmacy 2013, Jun 14(1):1138-40, epub 2013 Apr 19
DARE: 12013048779 2011	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotic for the treatment of chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis: antibiotic review of randomised controlled trials and to inform powder for chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis: antibiotic review of randomised controlled trials	Health Technology Assessment Review 2011, Issue 11, Art. No. CD004877 doi: 10.1002/14712001.cd004877.pub2
DARE: 12012044827 2012	Other Reviews - DARE Review	A network meta-analysis of the effects of inhaled antibiotics for chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections in cystic fibrosis	Journal of Cystic Fibrosis 2012, Vol. 11, No. 5, Pg. 419-420
DARE: 11004000772 2008	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotic for the treatment of chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks	Thorax 2008, Vol. 63, No. 4, Pg. 304-308
HTA: 20110000029 2011	HTA - Health Technology Assessment	Collaborative sodium powder for cystic fibrosis	Health Technology Assessment Review 2011, Issue 11

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

Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis
 Langdon Hower SC, Smyth AT. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 9 Art. No. CD004197 doi: 10.1002/14712001.cd004197.pub2

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

List of included studies: Gibson 2003, Probstman 2006, Valerius 1991, Weismann 1999

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

Interventions: Inhaled tobramycin, oral ciprofloxacin and inhaled colistin

Outcomes Measured: Adverse events, Change in modified Streussman score from baseline, Change in weight from baseline, Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined analysis), Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - best case, Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - worst case, Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - best case, Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - worst case, Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - best case, Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (combined) - worst case

MAIN RESULTS: The search identified 26 trials. Four trials (95 participants) were eligible for inclusion, but trials are ongoing. Evidence from two trials showed treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection with inhaled tobramycin results in microbiological eradication of the organism from respiratory secretions more often than placebo, OR 0.10 (95% CI 0.02 to 0.50) and that this effect may persist for up to 12 months. These trials were of low methodological quality. The only identified RCT of oral ciprofloxacin and inhaled colistin versus usual treatment was of poor methodological quality. Results suggested treatment of early infection results in microbiological eradication of *Pseudomonas aeruginosa* more often than usual treatment after two years. OR 0.24 (95% CI 0.00 to 5.94). There is insufficient evidence to determine whether antibiotic strategies for the eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* decrease mortality or morbidity, improve quality of life, or are accepted with adverse effects compared to placebo or standard treatment.

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

Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis
 Fiyon G, Singh M, Desai K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12 Art. No. CD001021 doi: 10.1002/14712001.cd001021.pub2

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

List of included studies: Chouhan 2007, Day 1986, Gibson 2003, Hodson 1991, Hodson 2002, Jensen 1997, Kim 1994, Lamm 2002, Lano 2007, Modest 1989, McCoy 2006, Murphy 2004, Nathanson 1985, Probstman 2006, Nolan 1982, Ramesh 1993, Ramnar 1999, Stead 1987, Weismann 1999



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

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

Founded in 1989; public since 1991

2,200+ employees worldwide

Five Research and Development Sites

Cambridge, MA, USA (*corporate headquarters*)

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

Abingdon, Oxon, UK

Seven Commercial Offices

Eysins, Switzerland (*international headquarters*)

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

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



VERTEX and VERTEX triangle logo are trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated

INTRODUCING VERTEX



THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

