

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

Gestione della Nutrizione Enterale con sonda naso-gastrica, gastrostomia e bottone gastrico

Casi clinici

Iconografia

Bioetica

Il ritrapianto di polmoni: la storia di S.

Narrazione e Medicina

Telemedicina e quotidianità: tecnologia, esperienza e relazioni di cura

Caleidoscopio

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Medicina delle evidenze

Insulina e ipoglicemizzanti orali nel management del diabete FC-correlato

Novità dalla SIFC

WWW.FC

Medicina, cultura ed arte

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

Appunti a margine. Rileggendo "Con cura – Diario di un medico deciso a fare meglio" di Atul Gawande – Edizioni Einaudi





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

Il nuovo Centro per la Fibrosi Cistica calabrese: un'occasione da non perdere

G. Tuccio, Ospedale di Lamezia Terme (CZ)

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*.

Pag. 7

Commenta i dati della tua casistica

V. Galici, S. Campana, G. Taccetti, C. Braggion - Firenze

Saper fare

Gestione della Nutrizione Enterale con sonda naso-gastrica, gastrostomia e bottone gastrico

Pag. 14

Roberto Calà Lesina - Messina

Casi clinici

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

Caso 17

Pag. 16

Iconografia

Pag. 18

Bioetica

A cura di P. Funghi

Il ritrapianto di polmoni: la storia di S.

Pag. 19

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il caso e le sue riflessioni (Dr. R. R.), sette medici dei Centri Fibrosi Cistica (F. Poli e A. Amaddeo, Trieste – A. Manca, Bari – U. Pradal, Verona – S. Bresci, Firenze – B. Messori, Torino – A. De Alessandri, Genova), sei medici, per lo più chirurghi, dei Centri Trapianto italiani (T. Oggioni, Pavia – A. Bertani, L. De Monte, Palermo – L. Voltolini, Siena – M. Loy, Padova – L. Santambrogio, Milano) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

Narrazione e Medicina

A cura di I. Lesmo

Telemedicina e quotidianità: tecnologia, esperienza e relazioni di cura

Pag. 33

Caleidoscopio

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Pag. 35

Medicina delle evidenze

A cura di G. Vieni

Insulina e ipoglicemizzanti orali nel management del diabete FC-correlato

Pag. 37

Novità dalla SIFC

Pag. 39

www.fc

A cura di D. Salvatore

Pag. 45

Medicina, cultura ed arte

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

Pag. 47

M. Conese, Università di Foggia

Appunti a margine. Rileggendo "Con cura – Diario di un medico deciso a fare meglio" di Atul Gawande – Edizioni Einaudi

Pag. 52

E. Baldo, Rovereto

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





Il nuovo centro per la Fibrosi Cistica calabrese: un'occasione da non perdere

Sono ormai passati 3 anni da quando la dirigenza dell'Azienda Sanitaria di Catanzaro mi ha proposto la costituzione "de novo" del Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica nel presidio ospedaliero di Lamezia Terme. Il vantaggio sarebbe stato di avere il Centro in una posizione geografica "centrale" e quindi collimante anche letteralmente con la funzione di punto di riferimento regionale; inoltre collocato in un presidio ospedaliero più grande, con presenza di competenze non esistenti nella struttura di Soverato (rianimazione e otorino-laringoiatria in primis). Nell'ospedale di Lamezia il CRR sarebbe stato un'unità operativa dipartimentale ed io avrei avuto un preciso ruolo nell'organizzazione del Centro stesso anche nella fase pre-operativa.

Ho pensato che ero davanti a un bivio professionale molto importante: continuare a operare nel mio piccolo ospedale, sotto casa (Soverato dista da casa mia 2500 metri), facendo quel che si può con quel che si ha, oppure accettare la sfida. E lasciare le competenze decennali, infermieristiche e mediche, di Soverato per costruirne delle nuove sarebbe stato utile alla causa della Fibrosi Cistica in Calabria?

Ci ho pensato tanto prima di dire di sì. Ho pensato che (ove stessi bene e in salute) tra 10 anni sarei alla fine del mio percorso professionale ed ho pensato che a Soverato il rischio era di non avere più nessuno dietro di me. Infatti la storia della Fibrosi Cistica in Calabria era stata fatta da persone che erano tutte "davanti a me": Pasquale Alcaro, Edoardo Varano, Ettore Provenzano tutti in pensione; Eugenio Celia Magno vicino a essa e solo Teresa Ciabrone ancora in servizio, ma più grande di me. Dopo di me era probabile che non ci sarebbe stato nessuno.

Ho anche pensato a come avevo incontrato la Fibrosi Cistica, perché mi aveva colpito questa malattia ed anche all'investimento, che circa 20 anni fa era stato fatto su di me. Nel novembre 1985 entrai al 1° anno di specializzazione in Pediatria a Messina:



un giovane assistente del Prof. Giovanni Lombardo, Peppe Magazzu', visitava in uno scantinato del Policlinico i bambini e i ragazzi con la Fibrosi Cistica, alcuni dei quali erano calabresi. La visita durava tanto e lui scriveva tutto, e velocemente, con una Olivetti lettera 32 (credo); spesso si faceva aiutare da uno specializzando, Sergio Conti Nibali. Aveva rapporti professionali con il maestro della Pediatria calabrese, l'organizzatore di Copanello, Pasquale Alcaro, che ogni tanto gli telefonava per chiedere parere sui pazienti calabresi che aveva in carico. Dopo 4 anni di specializzazione e 4 anni di lavoro nel piccolo ospedale di Serra San Bruno feci di tutto per arrivare a Soverato, da Alcaro! Condizione per stare a Soverato era occuparsi di Fibrosi Cistica (allora era...destino!!!). Mi mandò subito a Verona dal Prof. Mastella, raccomandandomi di alloggiare all'Hotel Mazzanti (centrale ed economico, mi disse): centrale sì, ma vecchio e decrepito, tanto che alla seconda giornata emigrai al Torcolo, in piazza Bra. A Verona 15 giorni appresso a Cesare Braggion e, dopo 2 settimane di pausa, altri 15 giorni appresso a Ciro D'Orazio. La sera il Prof. Mastella mi riceveva nella sua stanza, mi faceva sedere sulla sua panchetta e mi interrogava. Di quei giorni ricordo ancora l'odore dell'acido acetico (che si usava per disinfettare le apparecchiature) e la fila chilometrica di Rx del torace, catalogati in scaffali nel corridoio. Molto timido, da calabrese avevo bisogno di "essere parlato" (come diceva Corrado Alvaro dei suoi conterranei) per parlare, altrimenti ascoltavo, soprattutto le infermiere, dalle quali ho sempre imparato. Intanto a Soverato la Pediatria era sempre meno impegnativa (grazie ad ottimi pediatri di famiglia), mentre con la Fibrosi Cistica arrivavano le gratificazioni: l'adulto, la fisioterapia sempre più importante, la gravidanza, il trapianto, i nuovi farmaci, lo screening, il rientro di tanti pazienti calabresi. Il pensare tutto ciò, la mia storia e quella di tanti altri, che avevano lavorato prima e meglio di me mi ha dato la spinta decisiva ed ho accettato.

Quali bisogni evadere con il nuovo Centro e come pensarlo, anche alla luce di quello che fanno gli altri Centri, degli standard di cura e degli obiettivi futuri?

- A) Centro unico o separato? Penso che il numero di pazienti in carico (100 circa) e la proiezione per i prossimi 10 anni (150-180 tra nuovi casi da screening e recupero di migrazione) non consenta un centro separato tra adulti e pediatrici ma è meglio avere un'equipe con competenze miste, quindi accanto alle figure mediche pediatriche (due) anche quella del pneumologo (una).
- B) Fisioterapista con competenze specifiche in ambito respiratorio. Il borsista della LIFC ha lavorato alcuni anni in un centro SLA.
- C) Caposala ed un infermiere con competenze pediatriche, uno con competenze pneumologiche e gli altri infermieri almeno con esperienza professionale e non "nuovissimi".
- D) Dietista e assistente sociale in part-time dalla direzione sanitaria.
- E) La psicologa storica, Maria Furriolo, ha scelto di venire a Lamezia Terme per 18 ore/settimana e per noi tutti rappresenta il "trait-d'union" tra ieri e domani.
- F) Come costruire le competenze specifiche per queste nuove figure? Il tutto sul campo, man mano che i problemi si presentano, facendo leva sul senso pratico e sul facile rapporto umano che viene riconosciuto da tutti a noi calabresi.
- G) Come fare a conquistare alla causa della Fibrosi Cistica il resto dell'ospedale? In questi primi mesi i nostri pazienti sono "entrati" in tutti i reparti (microbiologia, radiologia, otorino, ginecologia, pneumologia ci hanno già garantito e dato collaborazione e sostegno).
- H) Cosa fare subito? Costruire esperienza e relazioni per le nuove figure (la pneumologa è stata a Verona 15 giorni e così ha fatto una pediatra al Bambino Gesù). Fare l'accreditamento dei CRR, promosso dalla LIFC e SIFC, partecipare attivamente alla vita della SIFC, agli studi multicentrici, raccogliere i nostri dati per valutare quello che facciamo bene e quello che facciamo meno bene, un report annuale dell'attività del Centro.
- I) Obiettivi immediati: screening sul primo campione IRT; diagnosi su pazienti adulti non diagnosticati; acquistare ulteriore fiducia da parte dei pazienti calabresi e da parte dei Centri, che ancora ricevono una migrazione importante (Messina, Roma OBG), con i quali intraprendere percorsi virtuosi di condivisione.

In questo periodo non è mancato l'incoraggiamento e il sostegno da parte di tutto il mondo FC, dal direttivo attuale della SIFC e da quello precedente fino all'ultimo socio; forte è stato il sostegno di Gianna Puppo Fornaro e della LIFC nazionale e calabrese. Non mi resta che approfittare dell'occasione per ringraziare tutti quanti, a nome mio e di tutto il nuovo Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Calabria.

Giuseppe Tuccio, Ospedale di Lamezia Terme
(gi.tuccio@tin.it)

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

Questa volta entriamo in corsia presso il CRR di Verona. Sonia Volpi ha intervistato tre soggetti adulti con FC: CDG, una donna di 43 anni; PV, un maschio di 47 anni e MZ, una donna di 48 anni.

Come si informa sulla ricerca ed i suoi risultati?

CDG

Tramite riviste scientifiche o tramite riviste della Fondazione.

PV

Dialogando con i medici, leggendo il notiziario del Centro e leggendo articoli o consultando Forum su internet.

MZ

Attraverso internet, giornalino del centro, programmi (rari) in tv.

Partecipa agli studi clinici?

CDG

Si tutte le volte che mi è stato proposto. Penso che la ricerca è fatta di piccoli passi e se il mio piccolo contributo, passivo o attivo che sia, può aiutare qualcuno ben venga.

PV

Si ho dato l'assenso tutte le volte che mi è stato chiesto.

MZ

Certo ho partecipato quando mi è stato chiesto e quando potevo farlo.

Quali attese ha?

CDG

Quelle di miglioramento della qualità di vita e allungamento della vita.

PV

Mi aspetto dei progressi nella ricerca di nuove molecole in grado di correggere i difetti di funzionamento causate dalle mutazioni all'origine della fc. Ad esempio mi aspetto che si comprenda perché ivacaftor agisca solo su alcune mutazioni e di ampliare la sua efficacia. Mi aspetto inoltre dei progressi della ricerca sugli antibiotici: come la scoperta di nuove molecole o applicazione delle vecchie in forme nuove.

MZ

Spero che la ricerca riesca a trovare il modo per debellare questa malattia, mutare il dna o se questo è impossibile trovare nuove cure, nuovi antibiotici per fermarla.

Cosa pensa della ricerca in Italia?

CDG

Ultimamente si dà poco peso alla ricerca e questa va avanti solo grazie alla volontà di chi la fa. Pochi finanziamenti da parte delle istituzioni portano ad una ricerca fatta con pochi mezzi. Forse, una soluzione potrebbe essere la disponibilità di maggiori fondi privati dedicati proprio alla ricerca per l'arruolamento di risorse umane e tecnologiche.

PV

Mi sembra in generale buona, considerata la cronica scarsità di fondi, ed in alcuni casi eccellente (ad es. quella condotta nel nostro Centro per gli studi clinici). Non conosco però quale sia il livello del coordinamento a livello nazionale di queste ricerche e se si possa fare di più in tal senso.

MZ

Penso sia organizzata bene dalle varie associazioni ma aiutata per niente dai nostri governi e dalle nostre aziende ospedaliere, che non mi sembrano sovvenzionare contributi o aiuti.

A questo proposito quali pensa possano essere i compiti delle principali associazioni (sifc, lifc, ffc)?

CDG

Promuovere il confronto con la comunità scientifica e informare in maniera scientifica e chiara i pazienti che svolgono o vorrebbero svolgere un ruolo partecipato alla ricerca.

PV

Raccogliere i fondi per la ricerca e contribuire all'informazione. Raccogliere i fondi per migliorare le strutture ospedaliere di accoglienza e supporto ai pazienti.

MZ

SIFC: cercare di sviluppare maggiori rapporti con ospedali di base e medici di famiglia che non conoscono la malattia e nemmeno si informano delle problematiche e spesso noi pazienti siamo soli e dobbiamo rivolgerci sempre al centro anche per cose risolvibili in loco. LIFC dovrebbe divulgare di più le nostre problematiche nei territori e alle commissioni inps che non capiscono i nostri problemi e spesso non ci riconoscono i nostri diritti.

Perché secondo lei si sente poco la voce dei pazienti e non c'è una organizzazione di pazienti adulti?**CDG**

Forse perché ogni paziente ha le sue esigenze e le sue richieste. La fc è una patologia complessa e ogni caso e ogni situazione sono diversi. Inoltre è una patologia molto impegnativa nel quotidiano, ed è difficile una organizzazione quando tutte le energie sono impiegate a curare una malattia che è progressiva. A questo si aggiunge la difficoltà logistica legata alla necessità di isolamento per particolari germi.

PV

Forse perché in gran parte sono pazienti in età pediatrica oppure adolescenti. Gli adulti sono in numero minore e in genere stanno peggio. Per questo penso solitamente sono più i familiari e non i pazienti in prima fila a far sentire la loro voce.

Se inoltre ripenso ai miei anni di adolescente-giovane adulto, preferivo impegnarmi in associazioni magari con temi diversi più affini al mio mondo di studente e lavorativo, alle mie passioni o

hobby e che aiutassero a distrarmi dalla mia patologia di base piuttosto che a pensarci continuamente. Da adulto "maturo" già mi è difficile conciliare gli impegni lavorativi e familiari con le cure quotidiane per cui per me sarebbe davvero difficile impegnarmi in un associazionismo attivo.

Bisognerebbe magari ripensare ad un associazionismo virtuale usando le nuove tecnologie visto che spesso noi pazienti usiamo internet per fare domande, confrontarci ed esprimere la nostra opinione.

MZ

Non lo so, durante i ricoveri a volte ho tentato di dire uniamoci per cambiare le situazioni che non vanno bene ma poi mi rendo conto che siamo presi dalla nostra situazione e tra cure, ricovero e quant'altro è un po' difficile. Questo per me è il motivo del mancato associazionismo tra pazienti: siamo tutti troppo presi a combattere singolarmente la nostra battaglia contro la malattia. Se però formassimo un'unione riusciremmo forse a far sentire la nostra voce a governo, sindacati, commissioni, che ignorano o sono ignoranti sulla nostra situazione e sulle nostre prospettive.

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.

E' noto come la colonizzazione polmonare dei pazienti affetti da fibrosi cistica vari con l'età. Fin dai primi mesi di vita è possibile documentare la presenza di *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, ma possono essere presenti anche *Streptococcus pneumoniae* e *Enterobacteriaceae*. Successivamente si isolano dalle vie aeree batteri che appartengono ai gram negativi non fermentanti quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* complex. *P. aeruginosa* è il germe che colonizza più frequentemente le vie aeree dei pazienti FC, con una prevalenza riportata nelle diverse casistiche dell'80% nei pazienti di età superiore ai 18 anni. Per quanto riguarda i batteri gram positivi è stato segnalato un aumento delle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), sia dei ceppi acquisiti in ambito ospedaliero che dei ceppi acquisiti in ambito comunitario. La prevalenza delle infezioni da MRSA nel registro nordamericano è del 20-25% circa. Dati derivanti da uno studio multicentrico Italiano relativo agli anni 2004-2005 riportano una prevalenza di MRSA del 7.5%.

Non potendo impedire la colonizzazione batterica legata all'incontro occasionale con questi germi, molti dei quali fanno parte del nostro usuale habitat, gli sforzi debbono essere rivolti ad individuare quanto prima la colonizzazione da parte di alcuni patogeni (ad es: *P. aeruginosa*), per i quali è possibile la eradicazione, e a mettere in atto procedure per prevenire le infezioni crociate all'interno dei singoli centri di cura. I pazienti durante la loro frequenza al centro FC o in occasione del ricovero vengono segregati sulla base della loro colonizzazione e/o pattern di resistenza. La procedura, applicata presso il nostro Centro, prevede, oltre alle misure di segregazione (per *P. aeruginosa*, *Bcc* ed *MRSA*), quelle di disinfezione, di diluizione e comportamentali. Il monitoraggio e la verifica di questa procedura è essenziale.

In caso di prima colonizzazione da *P. aeruginosa* presso il nostro Centro vengono utilizzati indistintamente i due schemi di trattamento eradicante di cui è stata dimostrata analoga efficacia: a) inalazione di tobramicina 300 mg 2 volte al giorno associato a 30 mg/kg/die di ciprofloxacina orale suddiviso in due somministrazioni, entrambi per 4 settimane; b) inalazione di colimicina 2.000.000 UI due volte al giorno associato a 30 mg/kg/die di ciprofloxacina orale suddiviso in due somministrazioni, entrambi per 4 settimane.

In base ai criteri del CF Trust del Regno Unito, dal punto di vista clinico è giustificato parlare di eradicazione del germe nel caso il paziente presenti, a seguito del trattamento, almeno 3 colture negative nell'arco di 6 mesi. Quando il germe ricompare nell'espettorato entro un intervallo di tempo inferiore a 6 mesi dalla fine del trattamento è ipotizzabile che non si sia verificata eradicazione, ma piuttosto una ricrescita dello stesso ceppo, soppresso ma non eradicato dall'antibiotico. Alla ricomparsa del germe nelle vie aeree deve seguire un nuovo trattamento eradicante tempestivo, con un ciclo di terapia antibiotica endovenosa in quei casi in cui la coltura non si negativizza immediatamente.

Per quanto riguarda la terapia antibiotica al primo isolamento di altri patogeni come ad esempio MRSA, non esistono ancora chiare indicazioni anche se studi sui dati di registro americano dimostrano che l'infezione persistente da MRSA influenza significativamente la funzionalità respiratoria ed la sopravvivenza dei pazienti. Noi utilizziamo il seguente schema di terapia eradicante MRSA, nell'ambito di un progetto di ricerca, attualmente in corso: a) una combinazione di rifampicina orale (15 mg/kg/die in 2 dosi, massimo dosaggio di 600 mg/die) e cotrimoxazolo (8-40 mg/kg/die in due dosi, massimo dosaggio di 320/1600 mg/die), da somministrare per 21 giorni e mupirocina nasale al 2% da somministrare localmente 3 volte al dì per 5 giorni; b) in pazienti di età superiore agli 8 anni, un farmaco alternativo è la minociclina (4 mg/kg/die in 2 dosi, massimo dosaggio di 200 mg/die), da somministrare per 21 giorni e da sostituire al cotrimoxazolo o rifampicina, se resistenti in vitro.

La casistica da noi considerata nel 2012, comprende 159 soggetti, per i quali disponiamo di almeno 4 colture/anno. Questa casistica rappresenta il 59% del totale dei pazienti in carico (www.fibrosicisticatoscana.org): sono stati esclusi i soggetti sottoposti a trapianto polmonare e le diagnosi dubbie o con diagnosi di patologia CFTR-correlata. La casistica è distribuita nelle seguenti fasce di età:

| | 0 - 5,9 | 6 - 11,9 | 12 - 17,9 | 18 - 23,9 | 24 - 29,9 | > 30 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| N° | 44 | 32 | 17 | 27 | 16 | 23 |

Nelle prossime Tabelle si descriverà la prevalenza dei batteri nelle diverse fasce di età, con il commento per ciascuna Tabella.

Tabella 1. Prevalenza di *P. aeruginosa* con caratteristiche di cronicità (positività in > 50% delle colture del 2012) e intermittenza (positività in ≤ 50% delle colture del 2012) nelle diverse fasce di età**Classi di età (anni)**

| | 0 - 5,9 | 6 - 11,9 | 12 - 17,9 | 18 - 23,9 | 24 - 29,9 | >30 | Totale n (%) |
|----------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|--------------|
| Cronico n (%) | 1 (2) | 5 (16) | 4 (24) | 9 (33) | 13 (81) | 15 (65) | 47 (30) |
| Intermittente n (%) | 15 (34) | 7 (22) | 6 (35) | 7 (26) | 2 (13) | 3 (13) | 40 (25) |
| Totale n (%) | 16 (36) | 12 (37) | 10 (59) | 16 (59) | 15 (93) | 18 (78) | 97 (61) |

La percentuale di pazienti con infezione cronica da *P. aeruginosa* (PA) tende a crescere con l'età e raggiunge il picco (81%) nella classe 24 – 29,9 anni, per poi riabbassarsi dopo i 30 anni (65%). La percentuale totale di pazienti con infezione cronica da PA è del 30%, inferiore rispetto a quanto riportato in altre casistiche nazionali ed estere. Considerando l'infezione cronica ed intermittente da PA, il 61% dei pazienti ha la presenza del battere nel 2012 ed il picco di prevalenza, tra l'80 ed il 90% si ha in pazienti di età superiore ai 24 anni. E' questo l'effetto della "politica" di eradicazione precoce, avviata da diversi anni?

Tabella 2. Prima/nuova colonizzazione da parte di *P. aeruginosa*, definita come: a) positività dopo 3 colture negative; b) positività dopo 2 anni di colture negative. I dati si riferiscono alle sei classi di età e al 2012**Classi di età (anni)**

| | 0 - 5,9 | 6 - 11,9 | 12 - 17,9 | 18 - 23,9 | 24 - 29,9 | >30 | Totale n (%) |
|-------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| Criterio a n (%) | 10 (23) | 7 (21) | 4 (24) | 5 (19) | 3 (18) | 2 (8) | 31 (19) |
| Criterio b n (%) | 3 (7) | 6 (19) | 2 (12) | 2 (7) | 2 (13) | 0 | 15 (9) |

La percentuale di prime/nuove colonizzazioni con la definizione a) è più alta per tutte le classi di età rispetto alla percentuale calcolata applicando la definizione b). La definizione b) è più restrittiva, richiedendo che la positività all'isolamento di PA si realizzi dopo 2 anni di colture negative (vera eradicazione?). La percentuale più alta di prime colonizzazioni con la definizione a) si ha nella classe di età 12 - 17,9 (24%), mentre applicando la definizione b) si ha nella classe di età 6 - 11,9 anni (19%). Considerando la definizione a) e b), rispettivamente circa il 20% e 10% del totale dei pazienti ha richiesto una terapia eradicante per PA nel 2012; per circa i 2/3 dei casi i cicli di eradicazione sono stati eseguiti prima dell'età di 18 anni.

Tabella 3. Prevalenza di MRSA con caratteristiche di cronicità (positività in > 50% delle colture del 2012) e intermittenza (positività in ≤ 50% delle colture del 2012) nelle diverse fasce di età**Classi di età (anni)**

| | 0 - 5,9 | 6 - 11,9 | 12 - 17,9 | 18 - 23,9 | 24 - 29,9 | >30 | Totale n (%) |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
| Cronico n (%) | 1 (2) | 5 (16) | 2 (12) | 1 (4) | 3 (19) | 2 (9) | 14 (9) |
| Intermittente n (%) | 6 (14) | 1 (3) | 1 (6) | 2 (7) | 2 (13) | 6 (26) | 18 (11) |
| Totale n (%) | 7 (16) | 6 (19) | 3 (18) | 3 (11) | 5 (31) | 8 (35) | 32 (20) |

A differenza di quanto avviene per PA non c'è tendenza alla crescita con l'età della prevalenza di infezione intermittente o cronica. La percentuale di pazienti infettati in maniera intermittente o cronica da MRSA è variabile nelle varie classi di età. Il maggior numero di pazienti con infezione cronica si ha nella classe di età 24-29,9 anni (19%), mentre per quanto riguarda

l'infezione intermittente la percentuale più alta si ha nella classe di età > 30 anni (26%). La percentuale totale di pazienti infettati in modo intermittente o cronico è simile (11% e 9% rispettivamente). Considerando la percentuale totale, comprensiva dei soggetti con infezione cronica ed intermittente da MRSA, si arriva al 20%; dati simili sono riportati dal registro della CFF che nel 2012 documenta una prevalenza di MRSA del 26,5%.

Tabella 4. Prima/nuova colonizzazione da parte di MRSA, definita come: a) positività dopo 3 colture negative; b) positività dopo 2 anni di colture negative. I dati si riferiscono alle sei classi di età e al 2012

Classi di età (anni)

| | 0 - 5,9 | 6 - 11,9 | 12 - 17,9 | 18 - 23,9 | 24 - 29,9 | >30 | Totale n (%) |
|-------------------------|---------------|----------|--------------|-----------|---------------|---------------|--------------|
| Criterio a n (%) | 7 (16) | 0 | 1 (6) | 0 | 2 (13) | 6 (26) | 16 (10) |
| Criterio b n (%) | 4 (9) | 0 | 1 (6) | 0 | 1 (6) | 4 (17) | 10 (6) |

Come avviene per PA, la percentuale di prime/nuove colonizzazioni con la definizione a) è più alta per tutte le classi di età (tranne la classe 6 - 11,9 anni in cui la prevalenza è uguale per entrambe le definizioni), rispetto alla percentuale calcolata applicando la definizione b). Considerando entrambe le definizioni, la più alta percentuale di prime/nuove colonizzazioni si ha nella classe di età > 30 anni, quindi MRSA tende a colonizzare pazienti adulti. Si noti che una alta percentuale di prime/nuove colonizzazioni si ha anche per la classe dei bambini più piccoli (0-5,9 anni) usando entrambe le definizioni.

Tabella 5. Prevalenza di *A. xylosoxidans* (Ax) con caratteristiche di cronicità (positività in > 50% delle colture del 2012) e intermittenza (positività in ≤ 50% delle colture del 2012) nelle diverse fasce di età

Classi di età (anni)

| | 0 - 5,9 | 6 - 11,9 | 12 - 17,9 | 18 - 23,9 | 24 - 29,9 | >30 | Totale n (%) |
|----------------------------|----------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Cronico n (%) | 0 | 0 | 1 (6) | 1 (4) | 0 | 3 (13) | 5 (3) |
| Intermittente n (%) | 0 | 1 (3) | 0 | 3 (11) | 2 (13) | 1 (4) | 7 (4) |
| Totale n (%) | 0 | 1 (3) | 1 (6) | 4 (14) | 2 (13) | 4 (17) | 12 (8) |

La percentuale più alta di pazienti con infezione cronica da Ax si ha nella fascia di età >30 anni; la percentuale d'infezione intermittente è scarsa o assente sotto i 18 anni, comincia a crescere dopo i 18 anni e raggiunge la sua prevalenza massima nella fascia 24 - 29,9 (13%). Questo batterio si conferma colonizzare prevalentemente i pazienti adulti. La prevalenza totale considerando sia i pazienti con infezione intermittente che cronica è piuttosto bassa (8%) e mostra una tendenza a crescere progressivamente nelle varie classi di età fino a 18 anni, dopo di che si mantiene stabile intorno al 15%.

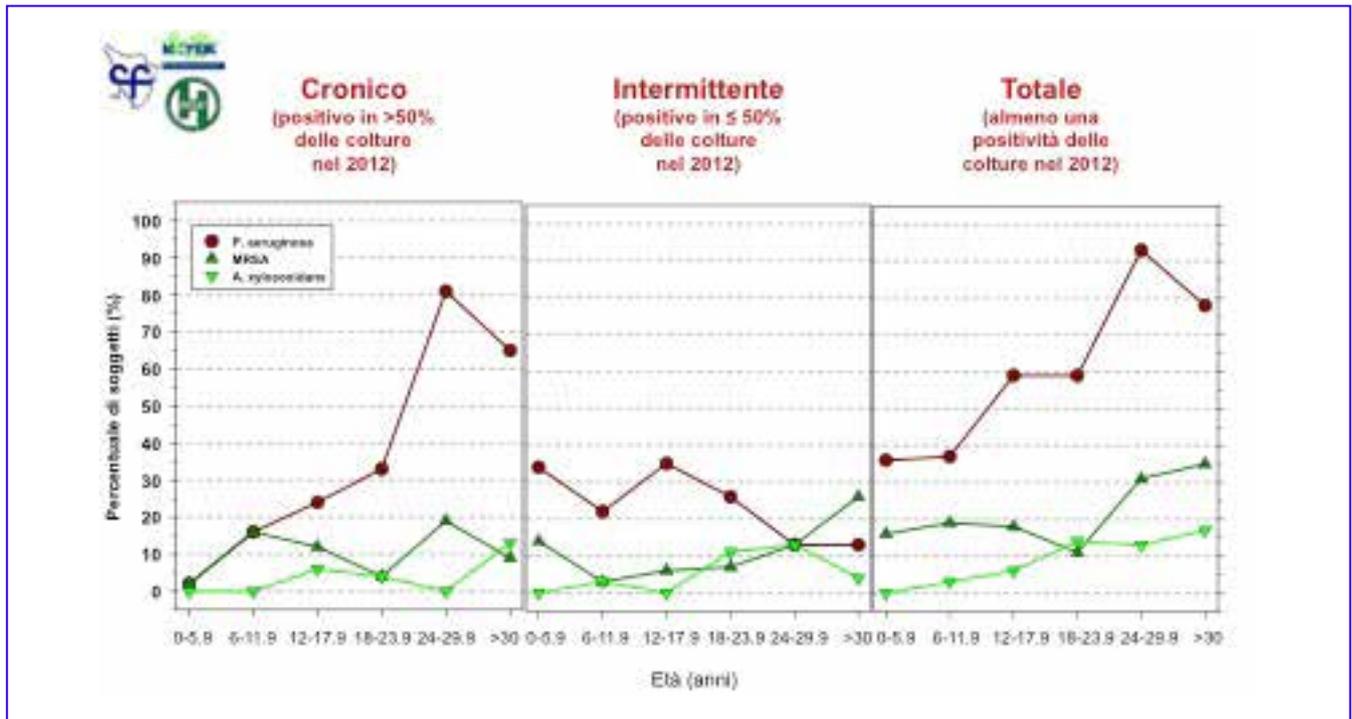
Tabella 6. Prima/nuova colonizzazione da parte di *A. xylosoxidans* (Ax), definita come: a) positività dopo 3 colture negative; b) positività dopo 2 anni di colture negative. I dati si riferiscono alle sei classi di età e al 2012

Classi di età (anni)

| | 0 - 5,9 | 6 - 11,9 | 12 - 17,9 | 18 - 23,9 | 24 - 29,9 | >30 | Totale n (%) |
|-------------------------|----------|----------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Criterio a n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (6) | 2 (9) | 4 (3) |
| Criterio b n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (6) | 2 (9) | 4 (3) |

La prima/nuova colonizzazione da Ax si manifesta in età adulta per i pazienti di età maggiore a 18 anni; non si osservano differenze nel numero di prime/nuove colonizzazioni usando le due diverse definizioni.

La Figura riassume i dati relativi all'infezione cronica ed intermittente di *P. aeruginosa*, MRSA ed *A. xylosoxidans*.



Riferimenti bibliografici:

- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373:1891-904
- Cocchi P, Cariani L, Favari F, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Italian cystic fibrosis patients: a national overview. *J Cyst Fibros* 2011 Dec; 10(6):407-11
- Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M et al. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:814-21
- Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA* 2010 Jun 16; 303(23):2386-92
- Döring G, Høiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3:67-91
- Döring G, Conway SP, Heijerman HGM et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749-67
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA et al. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:957-69
- Konstan MW, Geller DE, Minić P et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:230-238
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001021
- Saiman L and Siegel J. Infection and control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:S6-S52
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N et al. Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1749-56
- Taccetti G, Bianchini E, Cariani C et al. on behalf of the Italian Group for *P. aeruginosa* eradication in cystic fibrosis. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012; 67(10):853-9
- Taccetti G, Campana S, Festini F, et al. Early eradication therapy against *P. aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26:1-4
- Taccetti G, Neri AS, Festini F et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:309

Valeria Galici, Silvia Campana, Giovanni Taccetti, Cesare Braggion
(v.galici@meyer.it)



GESTIONE DELLA NUTRIZIONE ENTERALE CON SONDA NASO-GASTRICA, GASTROSTOMIA, BOTTONE GASTRICO

La nutrizione enterale (NE) è utilizzata in molti centri di fibrosi cistica quando la dieta orale e la supplementazione calorica non hanno determinato il raggiungimento di un adeguato stato nutrizionale. La malnutrizione infatti, intesa sia come basso peso che come bassa statura, ha un notevole impatto sulla prognosi della malattia come dimostrato in diversi studi clinici.

La NE, seppure sia un sistema di nutrizione artificiale, rispetta la fisiologia dell'apparato intestinale pertanto può essere utilizzata per lunghi periodi a differenza della nutrizione per via parenterale.

La nutrizione enterale prevede la somministrazione di alimenti ipercalorici liquidi con sonda naso-gastrica o naso digiunale o attraverso l'utilizzo di bottone gastrico posizionato dopo gastrostomia endoscopica. I vantaggi della nasogastrica sono legati ad un facile inserimento e controllo del posizionamento del sondino nonché alla possibilità di una somministrazione in bolo o continua. Gli svantaggi sono legati alla possibile distensione gastrica, ai rischi di aspirazione e al fastidio del sondino nel nasofaringe durante gli accessi di tosse. Proprio per tale motivo, se è prevista una maggiore durata del trattamento, è preferibile l'opzione del bottone gastrico, che seppure sia necessario posizionare chirurgicamente per via endoscopica, dà al paziente una maggiore possibilità di movimento.

INDICAZIONI ALLA NE

La NE rappresenta la metodica di prima scelta in tutti i pazienti che presentino indicazione alla nutrizione artificiale e abbiano un intestino funzionante:

- Presenza di malnutrizione: wasting (insufficiente peso per la lunghezza/altezza) e stunting (lunghezza o altezza inferiore a quanto previsto dal bersaglio genetico);
- Rischio di malnutrizione (aumento della spesa energetica, malcompenso digestivo, anoressia)

CONTROINDICAZIONI ALLA NE

- Occlusione intestinale

OBBIETTIVI

- Soddisfare il fabbisogno energetico
- Migliorare l'assorbimento intestinale con l'utilizzo di formule ad elevato contenuto di MCT

COMPLICANZE LEGATE AL SNG

- Occlusione: può essere determinata dal rallentamento della velocità d'infusione, da una mancata osservazione delle norme di manutenzione, ad improprio uso della sonda, es. per la somministrazione di farmaci o di estratto pancreatico.
- Dislocazione: può essere dovuta a tosse, vomito, rimozione spontanea da parte del paziente o accidentale da parte degli operatori.
- Riniti, otiti, faringiti, lesioni da decubito, epistassi, erosioni esofagee e gastriche.

COMPLICANZE LEGATE ALLA GASTROSTOMIA

- Posizionamento chirurgico
- Irritazione locale
- Distensione gastrica e aspirazione
- Rischio di perdita di materiale in peritoneo

MATERIALE OCCORRENTE PER IL POSIZIONAMENTO DEL SNG

- Guanti monouso;
- Sondino naso gastrico;
- Fialetta di acqua;
- Bicchiere con acqua e cannucchia;
- Cerotto ipoallergenico traspirante;
- Siringa da 10 ml;
- Fonendoscopio;
- Traversina;
- Garze;
- Pompa d'infusione con sacca e relativi deflussori o siringa per somministrazione in bolo.

SCelta DEL SONDINO

- Calibro: in genere, tranne in neonati, il calibro da utilizzare è Ch8/110 cm, in cui transitano facilmente anche formule più dense (Figura 1).
- Il tempo di permanenza: preferibile l'utilizzo di sondini in poliuretano più morbidi e che possono essere lasciati in sito anche diversi mesi. Sono riutilizzabili dopo rimozione (enterale notturna) in quanto sterilizzabili con ipoclorito di sodio come il materiale di FTR.

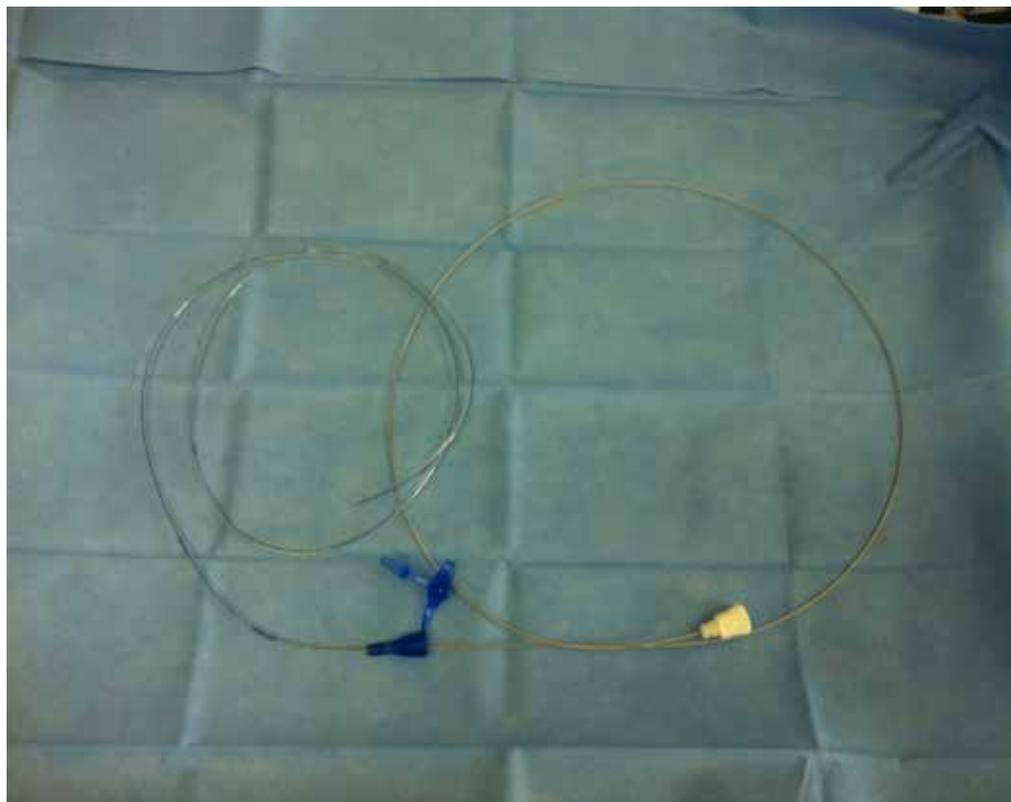


Figura 1: Sondino naso-gastrico con guida da rimuovere prima dell'introduzione.



Figura 2: sistema di ancoraggio del sondino naso-gastrico

INSERIMENTO S.N.G.

- Informare il paziente della procedura che verrà eseguita;
- Eseguire il lavaggio antisettico delle mani;
- Indossare i guanti;
- Posizionare il paziente semiseduto;
- Ispezionare le cavità nasali e scegliere la narice più idonea magari eseguendo prima un lavaggio nasale;
- Rimuovere eventuali protesi dentarie;
- Misurare la distanza orecchio-naso-processo xifoideo (NOX) e fare riferimento alla tacca segnata sul S.N.G.;
- Lubrificare la punta del sondino;
- Introdurre delicatamente il sondino nella narice e quando il tubicino arriva in faringe invitare il pz a deglutire alcuni sorsi di acqua e a non chiudere gli occhi;
- Ispezionare il cavo orale qualora si presentassero difficoltà nell'avanzamento del S.N.G.;
- Far avanzare delicatamente il sondino fino al punto prestabilito;
- In caso si presentassero tosse, cianosi o ipossia rimuovere immediatamente il S.N.G. e ripetere la manovra;
- Controllare il corretto posizionamento del S.N.G. aspirando con uno schizzettone, oppure in assenza di succo gastrico, insufflando 20 ml circa di aria auscultando contemporaneamente con il fonendoscopio sull'ipocondrio sn al fine di percepire il tipico gorgogliamento;
- Quando si ha la certezza della corretta posizione, fissare in modo adeguato il S.N.G. al naso del pz con cerotti di tela o TNT; il sondino si può fissare al naso con un cerotto confezionando una sorta di cravatta con due strisce sottili di cerotto che si incrociano sul sondino stesso (Figura 2);
- Richiedere eventualmente Rx di controllo per la verifica della posizione della sonda se ad esempio comparisse vomito (estremità inferiore al giunto esofago-gastrico o al piloro).

METODOLOGIA DI SOMMINISTRAZIONE

- Lavarsi le mani;
 - Controllare la scadenza del prodotto che se preconfezionato andrà agitato e potrà restare in sito per 24 ore. In caso di formule in polvere in genere possono restare fuori dal frigorifero per 4 ore, per cui andrà preparata una successiva quantità ogni 4 ore.
- Eseguire tutte le manovre mantenendo l'asepsi durante la preparazione e infusione, in quanto prodotto e vie di infusione non gestite correttamente possono contaminarsi divenendo terreni di coltura e quindi causa di sintomatologia gastroenterica, per cui:
- Tutte le nutrizioni che devono essere preparate a mano devono essere gestite usando tecniche aseptiche e carrelli coperti;
 - Limitare al minimo le sconnessioni del set dal SNG; aspirazioni, somministrazione di farmaci e lavaggi, dovrebbero essere fatti dall'apposita apertura;
 - L'acqua usata per i lavaggi dovrà essere sterile, se presa da una bottiglia, utilizzare sempre una tecnica aseptica e specificare sulla bottiglia "solo per SNG". Siringhe e contenitori utilizzati per i lavaggi e le aspirazioni devono essere monouso. Ricordarsi che la contaminazione

da batteri può verificarsi anche in una nutrizione già confezionata.

- Raccordare il set al flacone (evitare di travasare i prodotti in altri contenitori per ridurre le possibilità di contaminazioni e i tempi di lavoro del personale, in caso si renda necessario travasare la miscela in una sacca mantenere l'asepsi e conservarla tra i 4 e gli 8 °C e prima della somministrazione riportarla a temperatura ambiente);
 - Applicare il set alla pompa;
 - Raccordare il set al SNG;
 - Impostare la velocità della pompa aumentandola con gradualità. A tal proposito è previsto che, in caso di formula in polvere, a causa dell'iperosmolarità, si raggiunga la velocità definitiva in 48 ore fornendo la metà della concentrazione prevista, che andrà successivamente raggiunta nelle successive 24 ore.
- Es: I giorno: 0-12 ore 25% della velocità con 1/2 concentrazione prevista
- 12-24 ore 50% della velocità
- 24-36 ore 75% della velocità
- 36-48 ore 100% della velocità
- 48-72 ore 100% della velocità con 3/4 della contrazione prevista
- 72-84 ore 100% della velocità con concentrazione totale prevista

In caso di formula liquida la velocità finale andrà raggiunta progressivamente in 2-3 giorni. L'estratto pancreatico andrà offerto ogni 4 ore, tranne la notte in cui potrà essere offerto dopo 8 ore distribuendo la somministrazione intermedia all'inizio e alla fine.

Es: Estratto totale da offrire 24 cps da suddividere in caso di enterale continua nel seguente modo: 6 cps alle 8.00; 4 cps alle 12.00; 4 cps alle 16.00; 4 cps alle 20.00; 6 cps alle 24.00.

Es: Estratto totale da offrire 12 cps da suddividere in caso di enterale notturna nel seguente modo: 6 cps alle 22.00 (avvio); 6 cps alle 6.00 (sospensione).

- Durante l'infusione si consiglia quando possibile di sollevare il busto, salvo controindicazioni, di almeno 30° sul bacino per tutta la durata e per i 30-60 minuti dopo il termine dell'infusione.
- Controllare la presenza di eventuale ristagno gastrico nelle 24 ore ogni 4 ore, aspirando tutto il contenuto gastrico e reintroducendolo dopo averlo quantificato; interrompere la somministrazione per un'ora solo nel caso il ristagno fosse equivalente al doppio della velocità di somministrazione (es: velocità 80 ml/ora, ristagno 160 ml).
- Mantenere il paziente in postura antireflusso durante l'enterale.
- La pulizia del sondino va fatta iniettando dai 30 ai 50 ml di acqua all'inizio e alla fine di ogni somministrazione.

GESTIONE DEL S.N.G.

- Eseguire il lavaggio delle mani;
- Indossare i guanti;
- Rimuovere il cerotto e pulire con acqua e detergente e asciugare adeguatamente la superficie cutanea interessata;

- Controllare la presenza di eventuali trazioni e arrossamenti sull'ala del naso e/o piccole lesioni all'interno delle narici; ogni 24 ore ruotare il SNG di 180° per evitare piaghe da decubito;
- Applicare sull'ala del naso un pezzetto di medicazione a base d'idrocolloidi facendone ruotare una piccola parte all'interno della narice;
- Applicare un nuovo cerotto facendolo aderire bene alla cute ed alla medicazione a base di idrocolloidi;
- Controllare giornalmente il fissaggio del S.N.G. e sostituirlo in base alle necessità.
- Staccare il sondino dai punti di fissaggio;
- Tenere delle garze in TNT nella mano non dominante e posizzarle sotto il naso del pz, rimuovere il SNG tirando in modo continuo ed uniforme partendo dalla narice;
- Pulire il viso del pz con particolare riguardo per le narici e sistemare il pz in una posizione comoda;
- Smaltire il materiale negli appositi contenitori per rifiuti;
- Sfilarsi i guanti e lavarsi le mani.
- I nostri pazienti vengono istruiti all'autonomo posizionamento del sondino naso gastrico al fine di poter assumere le nutrizioni enterali al proprio domicilio.

RIMOZIONE DEL S.N.G.

- Informare il pz della procedura;
- Posizionarlo in posizione semiseduta;
- Lavarsi le mani;
- Indossare i guanti;
- Mettere un telino sul torace del pz;
- Tappare il sondino;

Nel caso di gastrostomia o bottone gastrico la procedura è equivalente tranne che per il posizionamento dei raccordi direttamente al tubo della gastrostomia o al bottone gastrico.

Roberto Calà Lesina, Infermiere, UOC di Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, AOU Policlinico G. Martino, Messina

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



Caso 17

Donna di 48 anni, madre di un nostro paziente affetto da fibrosi cistica, chiede un controllo presso il nostro Centro per la presenza di disturbi respiratori con tosse ed espettorazione. Dal raccordo anamnestico emerge che la donna, non fumatrice, né asmatica ha presentato in età pediatrica infezioni respiratorie recidivanti e che all'età di 19 anni ha avuto una diagnosi di bronchite cronica con bronchiectasie. Negli anni successivi riferiti episodi annuali di broncopolmoniti spesso con necessità di ricovero e sempre trattati con terapia antibiotica intramuscolare. Durante uno di questi episodi di broncopolmonite è stata sospettata un'infezione tubercolare. Durante le due gravidanze ancora due diagnosi di broncopolmoniti.

Nel 1996, all'età di 32 aa, un Centro FC, utilizzando una analisi di I livello, diagnostica la Fibrosi cistica al figlio (F508del/G542X); madre e padre risultato portatori, rispettivamente di F508del e G542X. Un test del sudore effettuato alla madre avrebbe riportato un valore di cloro di 60 mEq/l). Sebbene fino al 2012 le infezioni respiratorie siano state sporadiche e lievi, la paziente ha continuato ad avere tosse con espettorazione ed una diagnosi di "sinusopatia" con la TAC dei seni paranasali.

Il nostro inquadramento nel gennaio 2013 rivela: a) buono stato nutrizionale (BMI 23.8 Kg/m²); b) buona funzionalità respiratoria (FEV1 105% pred.); b) obiettività toracica negativa; c) esami ematochimici di routine nella norma; c) il referto della TAC del torace segnala "bronchiectasie e bronchioloectasie con piccole nodularità periferiche arborescenti in corrispondenza dei segmenti anteriori dei lobi superiori bilateralmente e nodularità, parzialmente raccordate fra loro da sottili strie fibrotiche a sede postero-basale sx e in corrispondenza del lobo medio"; d) cloro sudorale 28 e 19 mEq/L.

Quesito clinico: A fronte dei dati clinici indicati indica se e come procederesti per l'inquadramento diagnostico?

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.

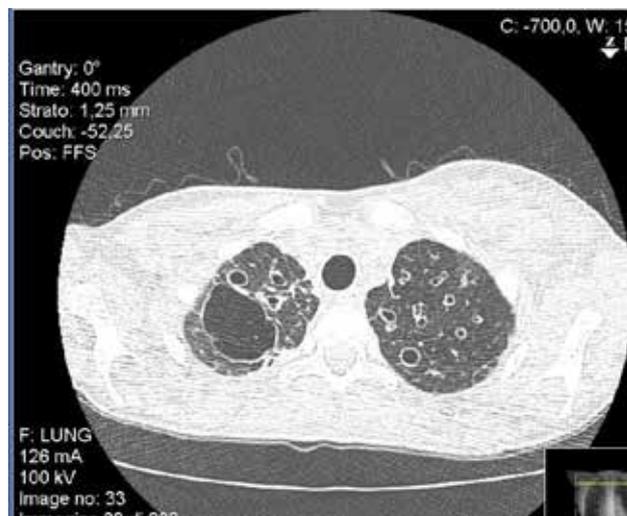
1. In presenza di "bronchiectasie" diffuse si suggerisce una presa in carico pneumologica e si suggerisce di avviare una terapia di fondo con fisioterapia respiratoria ed eventualmente antibiotico-terapia, considerando la flora patogena bronchiale
2. Occorre considerare la diagnosi differenziale della "sindrome" bronchiectasica, in particolare la dismotilità ciliare; occorre poi poter disporre di ripetute colture dell'espettorato per conoscere se c'è una infezione cronica ed escludere la presenza di micobatteri atipici
3. Il referto della TAC non permette di definire l'entità del danno bronchiectasico. La presenza di questo in tutti i lobi, in assenza di un quadro prevalente, varicoso o pseudocistico ai lobi superiori, non è tipico della fibrosi cistica. Anche la normale funzione polmonare depone per una non-FC classica ed una improbabile patologia CFTR-correlata
4. Una fibrosi cistica "atipica" (patologia CFTR-correlata) non si può escludere: è indispensabile un approfondimento delle indagini genetiche (ci potrebbe essere una seconda mutazione rara) e la raccolta di elementi diagnostici in questa direzione (eco addome, elastasi pancreatica, curva da carico del glucosio)
5. Questi casi sono di difficile inquadramento e spesso persistono elementi d'incertezza anche a completamento dell'inquadramento diagnostico. Questo deve comprendere anche la misura della differenza di potenziale elettrico della mucosa nasale e rettale
6. Bronchiectasie sono state descritte in eterozigoti per una mutazione FC: o non si identifica una seconda mutazione o altri fattori genetici associati alla mutazione del gene CFTR possono essere facilitanti lo sviluppo di bronchiectasie

Approfondimenti:

- Daqueker E, Stuhmann M, Morris MA et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2008; 6 August: 1-15
- Castellani C, Vuppens H, Macek Jr M et al. Consensus on the use and interpretation of CF mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179-96
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65:i1-i158
- McShane PJ, Naureckos ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 186:647-56
- Bienvenu T, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1078-84
-



Rx torace: aspetto addensato degli ili e ristagno bronchiale diffuso in pz con esteso coinvolgimento bronchiectasico



TC torace (eseguita nei tre mesi precedenti l'Rx torace): diffuse bronchiectasie a morfologia cilin-drico/varicosa caratterizzate da evidente ispessimento delle pareti bronchiali. In sede apicale dx presenza di bronchiectasia cistica con morfologia a grappolo di dimensioni 4 x 2.7 cm.

Ragazza di 16 aa, affetta da fibrosi cistica diagnosticata alla nascita con insufficienza pancreatica in terapia sostitutiva, complicata da insufficienza respiratoria cronica in NIV notturna, alterazione funzionale di tipo ostruttivo di grado molto severo alle PFR, esegue nutrizione parenterale notturna per mezzo di PICC ed attualmente risulta in lista per trapianto bipolmonare.

Dalle immagini si evidenzia come l'esecuzione di TC torace permetta di rilevare lesioni polmonari che al solo controllo radiografico non emergerebbero. Nel caso specifico inoltre la TC, evidenziando la presenza di bolle, ci ha permesso una attenta valutazione delle pressioni nella impostazione della NIV (rischio di pneumotorace). Si conferma quindi la necessità di controlli TC nelle fasi avanzate di malattia con evidenti manifestazioni polmonari; rimane aperto il quesito inerente la periodicità della esecuzione dell'esame nelle forme moderate-lievi.

Riferimenti bibliografici

1. Tepper LA, Caudri D, Utens E MWJ, van der Wiel EC, Quittner AL, Tiddens HAWM. Tracking CF disease progression with CT and respiratory symptoms in a cohort of children aged 6-19 years. *Pediatr Pulmonol* 2014;doi:10.1002/ppul.22991
2. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:228-231

a cura di: P. Funghi



Il ritrapianto di polmoni: la storia di S.

Non sempre i trapianti polmonari vanno bene. È il caso di S., una minuta e dolce ragazza di 24 anni. Il trapianto è stato eseguito due anni fa, dopo una lista d'attesa di 2 anni abbondanti. Dopo l'intervento chirurgico si sono succeduti diversi eventi: un rigetto acuto dopo una decina di giorni, trattato con i boli di cortisone; poi un'infezione polmonare da citomegalovirus, trattata a lungo, e quasi contemporaneamente una infezione polmonare da batteri presenti nelle vie aeree prima del trapianto (*Pseudomonas aeruginosa* e *Stafilococco aureo* meticillino-resistente). S. è dolce, ma non arrendevole. Abbiamo discusso con lei degli eventi che richiedevano di ricoverarla, ricavando l'impressione che attendesse con fiducia una meritata "tregua". Questa è arrivata dopo 5 mesi. La funzione polmonare aveva ripreso gradualmente, senza mai raggiungere la normalità, bensì un livello intermedio (FEV1 58% pred.).

La tregua però non durò molto: il secondo inverno successivo al trapianto una infezione virale febbrile con raffreddamento, dolori e fiato corto si complicò con una nuova infezione batterica, che richiese un nuovo ricovero ed una terapia antibatterica prolungata per la comparsa di densità basali bilaterali alla TAC polmonare. La broncoscopia e la biopsia polmonare non fornirono informazioni nuove ed utili. La spirometria recuperò con la terapia al livello precedente. Il trattamento immunosoppressivo non fu modificato. Erano concomitanti il diabete, che richiedeva 4 somministrazioni di insulina, l'ipertensione arteriosa, un dismetabolismo lipidico, una insufficienza renale di grado lieve. S. aveva ripreso l'attività lavorativa di impiegata dopo circa 10 mesi dal trapianto: "Il lavoro mi aiuta molto. Mi piace, e poi i miei colleghi sono miei amici anche nel tempo libero. Ho ripreso l'attività con la cyclette in palestra, sto facendo qualche progresso, ma non ho ancora raggiunto i livelli di quando stavo bene prima del trapianto".

Dopo l'ultima infezione la spirometria cominciò a ridursi in modo piuttosto repentino e progressivo, nonostante i ripetuti trattamenti antibiotici, un nuovo trattamento per il rigetto, il successivo inserimento della azitromicina nel piano terapeutico, il cambiamento di uno degli immunosoppressori. In 2 mesi la spirometria si dimezzò (FEV1 32% pred.) ed eravamo ai limiti di una nuova prescrizione dell'ossigenoterapia domiciliare. La TAC polmonare, la biopsia polmonare permisero di concludere per un rigetto cronico ed il Centro Trapianti spiegò a S. cosa stava succedendo ed i limiti delle risorse terapeutiche a disposizione. "Al Centro Trapianti mi hanno spiegato che nulla è dipeso da me e che si agurano che la spirometria non scenda ancora. Mi hanno spiegato che non c'è una terapia consolidata ed efficace per il rigetto cronico. Non so che dire, né che fare...".

Non ho detto nulla a S. Il Centro Trapianti non ha menzionato a lei l'opzione del ritrapianto. Bisogna che io ci parli. Non conosco l'opinione dei Centri Trapianti: qualche centro dice no e qualche altro dice sì al ritrapianto. Quanti se ne faranno in Italia? Ci sono candidati al ritrapianto con maggiori probabilità di successo rispetto ad altri? Potrebbe essere una speranza per S. ma ci si arriverà al ritrapianto? In Italia si fanno trapianti da quasi vent'anni ed il problema si sarà posto molte volte: ma non ci sono documenti dei Centri Trapianto, non ci sono politiche condivise... Ogni Centro Trapianti adotta dei suoi criteri. Il silenzio viene anche dal Centro Nazionale Trapianti... e questo silenzio non giova a nessuno...

Dr. R. R.

Furio Poli, Alessandro Amaddeo, medici, Trieste
(furio.poli@burlo.trieste.it)

Quella di S. è una storia non così rara per chi lavora nell'ambito della fibrosi cistica e come tale, giustamente, introduce delle problematiche che saranno sempre di più cruciali nella gestione dei pazienti giovani adulti con fibrosi cistica. Spesso, almeno nella nostra esperienza, l'attesa del trapianto viene vissuta come una possibilità di "rinascita", come l'occasione per poter finalmente ritornare a una

vita normale senza più doversi preoccupare di fisioterapia, aerosol e antibiotici. Perfino noi medici ci convinciamo a volte che la vita dopo il trapianto possa effettivamente essere una vita completamente normale, che i pazienti possano progressivamente ritornare a studiare o a lavorare dimenticandosi della malattia. Effettivamente tutti conosciamo dei casi in cui il trapianto è andato bene fin da subito, senza complicanze, senza grossi problemi e siamo convinti che quando questo avvenga sia, in effetti, una piccola "rinascita". Purtroppo l'esperienza ci ha dimostrato che

a volte le complicità immediate o tardive del trapianto polmonare possono essere ancora più pesanti della malattia che al trapianto ha portato. Rigetto acuto, cronico, stenosi bronchiale, CMV e altre parole simili diventano vocabolario quotidiano sostituendo le precedenti. Non so quanti di noi, nel parlare di trapianto ai nostri pazienti, riescano a far comprendere (o vogliono far comprendere) cosa può voler dire effettivamente vivere con un polmone trapiantato se le cose non vanno bene. Quante volte riusciamo a rendere comprensibili concetti come sopravvivenza mediana, immunosoppressione cronica, insufficienza renale o simile?

La storia di S. ben esemplifica un percorso post trapianto complicato, che arriva a concludersi addirittura con la necessità di una nuova prescrizione di ossigenoterapia. A questo punto il primo riflesso è quello di trovare le risposte in letteratura. Purtroppo senza successo, proprio per la scarsità di dati chiari disponibili.

Il problema etico che la storia di S. ci pone è recente e impensabile fino a qualche anno fa. Non è passato poi tanto tempo da quando il trapianto di polmone rappresentava una nuova frontiera. Già abbiamo dovuto affrontare l'eticità della scelta in ragazzi che vuoi per il tipo di infezione, vuoi per la gravità del quadro clinico (necessità di circolazione extracorporea in attesa di una chiamata) o addirittura per la situazione socio-psicologica (che non garantisce una buona aderenza terapeutica post-trapianto) non sono o non erano considerati candidabili a un primo trapianto. Molte di queste incertezze sono state superate e ci troviamo nella situazione di discutere se è giusto o meno proporre il ritrapianto.

Se la letteratura non ci aiuta allora dovremmo basarci solo sulla nostra esperienza, sulla nostra morale e etica? È giusto che dei criteri così soggettivi permettano di prendere una decisione del genere?

Sicuramente vista la poca disponibilità di organi da trapiantare, la fredda logica ci fa dire che non è possibile, non è giusto ritrapiantare un paziente. La possibilità deve essere data a un altro ragazzo/a, in modo che ognuno abbia almeno un'opportunità.

Da un altro punto di vista abbiamo a che fare con una patologia cronica ad esordio in età pediatrica, con pazienti che vengono seguiti da piccoli e poi fino all'età adulta (fortunatamente!) e, pertanto penso che nei singoli casi, quando cioè si parla di provare a salvare la vita di un paziente in particolare, la "fredda logica" non sia un criterio applicabile. Se c'è la disponibilità di organi tutti vorremmo poter dare al singolo caso un'altra possibilità. E tutti noi, per un nostro paziente, credo adotteremo questa politica. Proprio per questo non dovremmo essere noi a poter decidere ma piuttosto dovrebbe esistere una sorta di linea di condotta "super partes", ovvero un organismo al di sopra dei singoli centri e forse nazionale che stabilisca per noi se questo tipo di procedura sia o meno percorribile al momento.

Io non so se il ritrapianto abbia una lista di attesa differente dalla lista del trapianto. Tutti ci lamentiamo dell'allungamento delle liste di attesa dall'introduzione del criterio di urgenza. Forse bisognerebbe tentare questa nuova via: fare una lista di ritrapianto?

Ma probabilmente questa sarebbe solamente una scusa verso coloro che ne avrebbero bisogno, scusa per essere incapaci di dire che non siamo in grado di dare un'ulteriore possibilità, che non è etico togliere a un altro una possibilità che lei o lui hanno già avuto.

Forse dovremmo essere chiari e ancora più coraggiosi nel dire che il nostro compito sarà di affiancare il paziente nel percorso che l'aspetta, di sorreggerlo, di cercare di limitare le sue paure, di volergli bene ancora più del solito.

Antonio Manca, Medico, Bari
(a.manca@pediatria2.uniba.it)

La storia di S., purtroppo, non è un caso isolato. Nelle numerose chat, anche datate, (<http://forum.cysticfibrosis.com/threads/31595-second-double-lung-transplant>) l'argomento sul trapianto e sul ritrapianto di polmoni in Fibrosi Cistica smuove non poco le coscienze. Urgente è la richiesta di risposte e ci si sorprende ad osservare come anche in nazioni apparentemente "evolute" come gli USA la difformità di comportamento dei centri trapianto non fa che alimentare viaggi (della speranza o della disperazione?) in cerca di aiuto. Ma quello che riecheggia nelle parole di molti pazienti è il "silenzio" che improvvisamente irrompe quando emerge l'evidenza della necessità al ritrapianto. Nel "*Lung transplantation in cystic fibrosis Factsheet*" – March 2013 del Cystic Fibrosis Trust nelle FAQ a proposito del secondo trapianto si scrive, senza parafrasi: "**What about a second transplant if the first does not work?** *Second transplants have been carried out but they carry a higher risk than the first operation. Unfortunately, due to the shortage of organs available, second transplants are not possible.*" Certo che questo è parlar chiaro senza dar adito a fraintendimenti, ma quanti hanno il coraggio di parlare così esplicitamente al proprio paziente? D'altra parte sulla stampa (Daily Mail 11 Agosto 2013) viene riportato con rilievo un caso recente di ritrapianto (<http://www.dailymail.co.uk/news/article-2389347/Kirstie-Tancock-Pole-dancing-teacher-SECOND-double-lung-transplant.html>) che, enfatizzando il ruolo del Team che ha ottenuto questo risultato, riapre di fatto tante speranze... e allora perché il ritrapianto deve essere ritenuto "a priori" impraticabile? Basta scorrere i commenti all'articolo per essere colpiti dalla solidarietà e dall'entusiasmo, con rare eccezioni, di chi interviene.

Ognuno di noi si è trovato a gestire situazioni simili non potendo far altro che premere sul Centro Trapianti. Io ho conosciuto A. nel 1995: all'età di 31 anni a distanza di circa 2 anni da una gravidanza era arrivata finalmente alla diagnosi di Fibrosi Cistica ma con grave insufficienza respiratoria. In lista di attesa nel 1996 raggiungeva il trapianto nel 1997. La sua vita da trapiantata non è stata comunque facile raggiungendo tra molte difficoltà 15 anni di follow up. A. si/ci consolava dicendo che quei 15 anni le erano stati preziosi perché le avevano permesso di seguire la figlia fino all'adolescenza. Se avesse potuto disporre di ritrapianto...

La consolazione di A., frutto della sua estrema dolcezza di carattere, ha lasciato in tutti quelli che l'hanno conosciuta e curata un sentimento di frustrazione. Certo A. ha goduto

di più, nonostante tutti i problemi affrontati, rispetto a casi come S. E che dire di pazienti trapiantati in età precoce che probabilmente potrebbero aver bisogno di ritrapianto quando ancora giovani!! Che valore dare all'età, all'aspettativa di vita, alle esperienze passate, alle responsabilità genitoriali?! Chi siamo noi per poter scegliere fra questi valori?

In una recente riunione fra clinici italiani è emersa la consapevolezza (o la speranza) che il trapianto, in futuro, non rappresenterà più per le future generazioni di pazienti affetti da Fibrosi Cistica, l'opzione terapeutica che è oggi. Ma per i pazienti che attualmente presentano broncopneumopatia severa la "presa in carico" non può fermarsi al 1° trapianto! E se ci sono problemi che impongono questo stop è dovere di tutti (clinici, amministratori ed associazioni laiche) operare per rimuovere tali difficoltà non lasciando soli i pazienti alla ricerca di vie alternative. Mi chiedo che fine ha fatto la campagna per le donazioni d'organo? Perché l'aziendalizzazione della Sanità ha tarpato le ali a tante capacità e competenze?

La domanda è cosa fare, comunque, tra offrire la 2° chance o tacere: con "il silenzio" buttiamo a mare anni di condivisione e franchezza lasciando solo il paziente nel momento del suo maggior bisogno.

Un confronto dovrà essere avviato nell'ambito dei Centri trapianto e fra questi ed i Centri di cura, con tutte le difficoltà che avranno i Centri trapianto ad interfacciarsi con più Centri cura. In questo sarà fondamentale l'intervento della SIFC, "casa comune", solo così si potrà offrire una comunicazione chiara sincera ed univoca ai pazienti.

Resta comunque la consapevolezza che il "curante" deve curare offrendo sempre la chance giusta ed efficace al proprio assistito.

Il "curante" non può (e non deve), a mio parere, occuparsi di farmaco economie o di politiche sanitarie: **deve sempre e solo perseguire il bene del SUO Assistito, a qualunque prezzo** (e magari così potrà anche incidere positivamente sulle incombenze non assistenziali ma sempre e solo come effetto collaterale).

Quando il curante non avrà la possibilità di offrire quanto serve al paziente dovrà in ogni caso, con franchezza, esporre la situazione evitando di rifugiarsi nel "silenzio".

Chi decide allora cosa è giusto fare nel caso di necessità di ritrapianto? Basterà redigere un documento condiviso e redatto da chi?.....E con quali competenze?.....E per quali finalità? Un collega vedendomi travagliato e combattuto nello "scrivere" mi ha gridato: "ma che esistono a fare i medici legali ed i Comitati Etici?". Avrò ragione lui? Io non mi sento né preparato a risolvere il problema né disposto a delegare tutto ad altri!

Ugo Pradal, medico, Verona
(ugo.pradal@ospedaleuniverona.it)

Il trapianto polmonare rappresenta un'opzione terapeutica concreta nei pazienti con fibrosi cistica e danno polmonare

avanzato. Dopo il trapianto, però, possono presentarsi complicanze infettive o rigetto (acuto o cronico) che determinano deterioramento progressivo dell'organo trapiantato fino a riportare il paziente ad un quadro di insufficienza respiratoria cronica. Al punto, cioè, di ripresentare quell'insufficienza d'organo che aveva giustificato il primo trapianto. E' giunto il momento di un nuovo inserimento in lista d'attesa?

I casi di ritrapianto polmonare (per la maggior parte dovuti a rigetto cronico) rappresentano una frazione minima di pazienti rispetto al totale dei soggetti trapiantati. Questa frazione, però, tende ad aumentare nel tempo. I criteri clinici che determinano l'indicazione al trapianto e al ritrapianto sono gli stessi. Le complicanze cliniche che escludono la possibilità all'inserimento in lista d'attesa sono le stesse. Ciò che differenzia i due gruppi sono alcune possibili complicanze (ad esempio l'insufficienza renale) che pazienti già trapiantati in precedenza possono presentare rispetto a chi non è mai stato trapiantato, aumentando così il rischio d'insuccesso. Parallelamente, però, l'abitudine già dimostrata ad una buona compliance alle terapie post trapianto, può essere considerata un vantaggio a favore del ritrapianto. Vantaggi e svantaggi potrebbero, in un certo senso, bilanciarsi. Non dovrebbero esserci, quindi, delle differenze sostanziali tra chi ha bisogno di un ritrapianto e chi entra in lista d'attesa per la prima volta in termini, appunto, di candidabilità.

Perché, allora, alcuni Centri sono favorevoli al ritrapianto e altri no? Perché non esiste una scelta condivisa a livello nazionale o sovranazionale? I risultati in termini di sopravvivenza nei soggetti ritrapiantati sono leggermente peggiori rispetto a chi viene trapiantato per la prima volta, ma non rappresentano una ragione sufficiente per escludere il ritrapianto a priori. La maggiore criticità, al contrario, è rappresentata da un problema etico. E' giusto destinare un secondo o terzo organo a chi ha già avuto una possibilità, nel momento in cui c'è scarsità di donazioni ed alcuni pazienti non hanno la possibilità di essere sottoposti nemmeno ad un "primo" trapianto?

Se vogliamo affrontare questo tema può essere utile focalizzare alcuni concetti. Innanzi tutto si deve considerare un obiettivo generale, quello che a livello nazionale dovremmo perseguire: ottenere il massimo risultato in termini di sopravvivenza e qualità di vita in relazione alla scarsità di organi disponibili rispetto alla domanda (in sostanza ottimizzare il rendimento delle donazioni). In secondo luogo si deve tener conto di un principio che potremmo definire di "giustizia", ovvero distribuire equamente benefici e rischi tra i candidati al trapianto. Ciò significa, in sostanza, bilanciare tra priorità clinica (viene trapiantato per primo chi sta peggio e non chi è in lista d'attesa da più tempo) ed efficienza (vengono trapiantati i pazienti che offrono maggiori garanzie di successo). Non è facile trovare il giusto equilibrio. Considerare solo la priorità di gravità, senza tener conto della probabilità di beneficio, può portare a un peggioramento complessivo dei risultati in termini di sopravvivenza, perché vengono trapiantati prevalentemente pazienti in condizioni cliniche gravi e con elevati rischi operatori e postoperatori. In questo modo si contravviene al principio di ottimizzazione. Considerare solo l'efficienza significa concentrare le donazioni

in quei gruppi di pazienti con maggior probabilità di successo (quindi, ad esempio, privilegiare pazienti con una patologia che ha dimostrato migliori risultati nella sopravvivenza, complessivamente), rispetto ad altri che verrebbero quindi svantaggiati dall'applicazione esclusiva di questo criterio. In questo modo si contravviene al principio di giustizia.

Non c'è ragione che questi principi, che dovrebbero guidare la scelta nella distribuzione degli organi per il trapianto, non valgano per pazienti che hanno già avuto un trapianto polmonare e che hanno successivamente nuovamente maturato i requisiti per l'ammissione in lista d'attesa. Se questo è vero la scelta del ritrapianto trova giustificazione anche sul piano etico.

Purtroppo in Italia non esiste un approccio condiviso a questo tema. Ciascun Centro Trapianti adotta decisioni prese autonomamente, non esistono linee guida valide per tutti. Alcuni Centri accettano pazienti per un ritrapianto, altri no. Questa discriminazione è accettabile eticamente? Risponde ai principi generali di ottimizzazione dei risultati e di giustizia? Finché non avranno risposta a queste domande, pazienti e medici dei Centri Fibrosi Cistica avranno solo la possibilità di affidarsi ai Centri Trapianti favorevoli al reinserimento in lista d'attesa o rinunciare ad una nuova possibilità.

Silvia Bresci, medico, Firenze
(brescis@aou-careggi.toscana.it)

“Non sempre i trapianti polmonari vanno bene”. L'introduzione del caso concentra in poche parole l'importanza del ruolo del clinico nella selezione del candidato al trapianto di polmone e nel percorso pre e post trapianto.

La decisione di proporre un malato di FC ad un centro trapianti è spesso difficile: cerchiamo di individuare il corretto timing, analizzando al meglio gli indicatori di prognosi e di ottimizzare le strategie terapeutiche per il miglior risultato nel post trapianto. Questa decisione avviene in genere dopo una lunga storia di malattia.

Proporre un retrapianto di polmone è ancora più difficile e la storia di malattia è ancora più lunga e più faticosa.

Partiamo da un contesto di pochi donatori di polmone, scarse evidenze, nessuna consensus sull'argomento. Sappiamo che in Italia l'attività di donazione degli organi è stabile, nel 2013 sono stati eseguiti 141 trapianti di polmone, i pazienti in lista sono 360; purtroppo registriamo ancora una mortalità in lista del 10,9% e il tempo di attesa è sempre più rilevante (intorno ai 2 anni). Ci sono poche notizie sull'attività di retrapianto, le politiche in merito all'argomento sono disomogenee, spesso ogni centro trapianti valuta caso per caso.

I dati della lettura riportano poche serie con numeri eseguiti e con risultati contrastanti sulla sopravvivenza post-retrapianto, che probabilmente riflettono differenze proprio nella selezione dei candidati. Oltre alla sopravvivenza rimangono inoltre da meglio definire due punti cruciali: i risultati funzionali nel lungo termine e il rischio di recidiva di BOS.

Il ruolo del retrapianto non mi è chiaro. Mi sono fatta l'idea che il retrapianto rappresenti una valida opzione terapeutica per un paziente con BOS grave, stabile, senza altre significative co-patologie. Avrei bisogno di maggiori informazioni e del supporto di politiche e strategie condivise. Le esperienze dei singoli centri trapianto dovrebbero poter essere confrontate con maggior facilità e rese fruibili. Il caso presentato contiene molti degli elementi che, se meglio compresi, potrebbero essere di aiuto nell'analisi e nella selezione: le caratteristiche del donatore, il ruolo delle infezioni e del rigetto acuto, i diversi protocolli di immunosoppressione utilizzati nel breve e nel lungo termine.

Se da una parte la storia di S. ci porta istintivamente a richiedere per lei il retrapianto, quale migliore e unica opzione terapeutica possibile, dall'altra non possiamo ignorare il corretto utilizzo delle risorse, in una prospettiva più generale che ci coinvolge in quanto curanti di molte altri malati di fibrosi cistica.

Vorrei avere un atteggiamento corretto e imparziale e vorrei che non fosse la caparbia e la determinazione del singolo malato e della sua famiglia a dover decidere qual è la scelta più giusta, come altre storie raccontano.

La frammentarietà e l'eterogeneità è ancora più rilevante in un contesto come quello italiano, in cui i piccoli numeri della fibrosi cistica hanno reso difficile chiarire le posizioni dei centri trapianti in merito ad altri aspetti critici: l'infezione da B. cepacia o da micobatteri non tubercolari, la presenza di altre condizioni patologiche quali l'amiloidosi o una iniziale insufficienza renale.

Mi auguro che nel prossimo futuro le società scientifiche possano darci il supporto che cerchiamo in merito a questi difficili percorsi e che la condivisione di modelli e procedure possa portare ad una reale ottimizzazione delle risorse.

Non dimenticando comunque che “l'incertezza della conoscenza non è diversa dalla certezza dell'ignoranza” (C. Bukowski).

Barbara Messori, medico, Torino
(b.messori@virgilio.it)

La storia di S. ben esemplifica nella sua drammaticità quanto i “curanti” della FC, spesso in solitudine, si trovano ad affrontare nel proprio cammino professionale che è fatto anche di grande condivisione dei vissuti e delle attese degli assistiti.

Al di là degli indubbi progressi nell'assistenza e nelle cure per la FC, anche in merito all'attività trapiantologica, in effetti la storia del singolo troppo spesso esula dalla “casistica” e il percorso che sempre tutti ci attendiamo dopo il trapianto (*in discesa* dopo una lunga storia di malattia) trova nuovi ostacoli, la *tregua* non è sempre possibile, l'incertezza e le incognite mai risolte.

Il *silenzio* che emerge dal racconto della storia di S. non è *omertà*, ma vera difficoltà nella gestione del trapianto polmonare quando le cose non sono andate “bene”: l'esiguità

dei numeri (la casistica dei trapianti di polmone è limitata, quella dei ritrapianti ancora di più...), i tanti attori in causa (centro FC - centro trapiantologico... di chi la responsabilità della gestione del post trapianto, chi ha l'adeguata esperienza nei casi difficili, dove la presa in carico globale del *care* nel post-trapianto, quali e come i rapporti tra i due centri...), la necessità di una valutazione sempre individualizzata del singolo caso (l'aspetto psicologico - quali le attese e le risorse individuali e della "rete" - l'aspetto clinico - quale le condizioni organiche - è una *disfunzione* d'organo o una *disfunzione* sistemica, quali le comorbidità?) ed infine anche considerazioni etiche (condizionate soprattutto dal numero insufficiente di organi da trapiantare: meglio dare a tutti la possibilità di arrivare almeno una volta alla opzione del trapianto o privilegiare il percorso di un singolo che ha già dimostrato impegno nella gestione post trapianto e quindi è comunque un buon candidato...).

L'esperienza del ritrapianto di polmone aumenta, pur sempre nella esiguità di numeri (la percentuale di interventi per ritrapianto è universalmente < al 3-5% a seconda delle casistiche internazionali): è una vera opzione terapeutica perché la progressione del rigetto cronico... non responsiva alla terapia medica non conosce altre opzioni di trattamento.

Dalla revisione delle casistiche risulta che il ritrapianto è più difficile sia per le sequele dell'immunosoppressione spesso "intensa" e delle complicanze infettive, con le ripercussioni sistemiche di entrambe, ma anche tecnicamente occorre superare gli esiti derivanti dal primo intervento; complessivamente la prognosi del ritrapianto polmonare è in miglioramento, anche se resta inferiore rispetto a quella del primo trapianto.

In letteratura è riportato che i criteri di valutazione e di immissione in lista per ritrapianto polmonare - controindicazioni assolute e relative - sono analoghi a quelli del trapianto e gli attuali criteri di allocazione degli organi incentrati sulla priorità non condizionano (nel senso che non sfavoriscono) la possibilità di ritrapianto.

Emerge anche come molti siano ancora i campi da esplorare e che manchi consenso sulla modalità migliore di approccio medico e chirurgico alla procedura, e che risulti ancora aperto il dibattito sulla difficoltà di bilanciare criteri di utilità-beneficio ed efficacia del trapianto con criteri di giustizia e urgenza della procedura.

Molte sono le pressioni per affrontare temi di etica sull'equità di allocazione degli organi con estrema eterogeneità di pensiero. E' segnalata in letteratura la difficoltà dell'accurata selezione del candidato al ritrapianto di polmone, con necessità di una selezione individualizzata guidata da criteri di giustizia unitamente ad una accurata stima dei possibili benefici. Ma chi ha la responsabilità della selezione...? Esistono differenze di approccio - differente *expertise* tra i centri di trapianto? Restano argomenti di difficile trattazione anche in ambiti esperti.

Quindi è vero, è difficile parlare del trapianto quando le cose vanno male. Occorre stimolare il confronto tra esperti e valutare le possibilità reali della procedura nella realtà contingente. Ma chi ha lottato e lotta ha diritto all'informazione,

non si può non affrontare il dialogo sull'argomento, occorre evitare il non detto. Anche se è difficile da dire. Meglio una spiegazione, un *no* giustificato rispetto al silenzio.

Alessandra De Alessandri, medico, Genova

(alessandradealessandri@ospedale-gaslini.ge.it)

Il trapianto di polmone come terapia dell'insufficienza respiratoria terminale nei malati con la Fibrosi Cistica è una conquista recente. Ricordo quando, specializzanda di pediatria al Gaslini, vidi partire per Marsiglia la prima paziente del Centro Genovese, forse la prima italiana, per essere sottoposta al trapianto di polmoni. Allora in Italia non esistevano centri in grado di fare questo trapianto mentre oggi ce ne sono una decina. Tutti i malati dovrebbero poter accedere al trapianto quando non restano altre possibilità per la sopravvivenza. Anche la prognosi post trapianto è molto migliorata in questi anni.

Cosa fare quando dopo un primo trapianto a causa di un rigetto acuto o cronico i malati sviluppano una nuova condizione di insufficienza respiratoria grave? Il ritrapianto di polmone in questi casi può rappresentare una possibilità e in letteratura sono descritti casi ad outcome positivo. Il ritrapianto è effettuabile e descritto in letteratura anche per altri organi quali reni, fegato, cuore, pancreas e intestino.

L'esperienza del Centro per la cura della Fibrosi Cistica di Genova nel ritrapianto di polmoni riguarda un solo paziente. A. è stato seguito a Genova fin da piccolo, la famiglia si è trasferita nella nostra città da una regione del sud proprio per curare il loro unico figlio maschio. A. è sempre stato un adolescente e poi un giovane adulto con una particolare carica di simpatia e comunicatività, innamorato della vita e con la voglia di godersi ogni minuto con la massima intensità. Questo modo di affrontare la vita e la sua malattia comprendeva però anche una non costante aderenza alle cure ed ai controlli. Poco più che ventenne A. ha imboccato il declino respiratorio terminale e irreversibile che ben conosciamo e ha affrontato con il coraggio e la leggerezza che lo caratterizzavano il primo trapianto di polmoni. Dopo circa 2 anni di benessere A. si è ammalato di BOS (rigetto cronico) e abbastanza rapidamente ci si è resi conto che la sua unica speranza era un nuovo trapianto. Dopo averne discusso con il paziente abbiamo proposto il suo caso ad un altro Centro trapianti diverso dal primo che dopo una valutazione collegiale lo ha accettato. Nei mesi successivi A. e la sua famiglia hanno affrontato per la seconda volta l'iter faticoso della lista di attesa e poi dell'intervento e del post-operatorio e quindi della ripresa di una vita piena nella quale fare progetti importanti come il lavoro, la convivenza e il matrimonio. Anche questa volta il benessere conquistato non è durato molto e la vita di A. si è interrotta per un nuovo rigetto cronico pochi anni dopo il secondo trapianto. E' stato inevitabile chiederci se le scelte fatte siano state quelle giuste. E' probabile che la non meticolosa osservanza delle terapie e di uno stile di vita più attento e moderato, abbiano rappresentato un elemento importante nella storia della malattia di questo paziente.

Il tema del ritrapianto polmonare per i pazienti affetti da

fibrosi cistica richiede di essere affrontato dal punto di vista scientifico, etico e organizzativo.

Alla luce della difficoltà a reperire un numero sufficiente di organi e al conseguente allungarsi delle liste di attesa credo che la domanda essenziale sia la seguente: è etico ritrapiantare un individuo che ha già usufruito di un trapianto? Di fronte a questo quesito emergono due opposte posizioni concettuali. La prima sostiene che sia ragionevole garantire una priorità a coloro che sono stati esclusi dal trapianto fino a quel momento piuttosto che dare una seconda possibilità a coloro che sono già stati fortunati una volta. La seconda posizione sostiene che i centri trapianto e i centri per la cura della Fibrosi Cistica non possono abbandonare un loro paziente quando un risultato negativo riproponga le problematiche iniziali. Sicuramente si tratta in ogni caso di una scelta drammatica.

Io penso che sia un errore escludere i malati dalle liste di attesa per un ritrapianto solo sulla base di una logica di giusta distribuzione degli organi, ci sono altri elementi che potrebbero avere un significato etico importante nella scelta come l'età del paziente.

Il nostro compito è salvare più vite possibile selezionando i pazienti solo su criteri medici e scientifici legati alle possibilità di successo e all'outcome dei nostri interventi. Dobbiamo concentrarci quindi su quali fattori predittivi devono essere considerati importanti.

I criteri di inclusione o eventuale esclusione dalle liste di attesa devono essere modificati per il ritrapianto?

Anche alla luce della nostra esperienza, è importante valutare bene e collegialmente le cause di fallimento del primo trapianto come possibili rischi di un secondo outcome negativo.

Fino a quante volte si può ripetere il trapianto di polmone? La possibilità del trapianto di lobo polmonare da donatore vivente potrebbe facilitare in casi selezionati l'accesso al ritrapianto.

In conclusione, il ritrapianto polmonare costituisce un'opzione che pur comportando un maggior impegno rispetto al primo trapianto dovrebbe essere presa in considerazione e discussa con il paziente nel caso di un precedente trapianto fallito. È necessario però affrontare il tema collegialmente con il contributo di tutti gli operatori coinvolti per arrivare a delle regole condivise e il più possibili trasparenti.

Tiberio Oggioni, CT Pavia
(t.oggoni@smatteo.pv.it)

Prima di affrontare le domande contenute al termine della lettera circa la decisione dei centri italiani di inserire in lista d'attesa pazienti per ritrapianto e poi sulla reale possibilità di poter ricevere un secondo trapianto in Italia, è necessario brevemente rivalutare quello che ad oggi conosciamo del ritrapianto nell'esperienza internazionale.

Innanzitutto quali sono i pazienti che possono necessitare di ritrapianto? In un articolo che analizza dati provenienti dal registro USA UNOS (1), il ritrapianto è stato eseguito per il 65% dei pazienti per una condizione di rigetto cronico (CLAD), come nel caso della ragazza cui la lettera fa riferimento, nel 20% invece per una condizione acuta post-trapianto dovuta a una disfunzione primaria del graft o a rigetto acuto. Inoltre i pazienti possono arrivare al ritrapianto in condizioni cliniche diverse: possono essere pazienti ancora ambulatoriali o possono essere ospedalizzati, fino a necessitare del supporto della ventilazione meccanica o di strumenti per ossigenazione extracorporea.

Soffermandomi per ora solo su tali variabili, si evidenzia, considerando l'outcome del ritrapianto in particolare negli ultimi anni, una sopravvivenza "accettabile" per i pazienti ritrapiantati per CLAD, mentre i pazienti ritrapiantati nel primo periodo post-operatorio presentano una mortalità elevata dopo il secondo trapianto. Pur trattandosi di numeri esigui, nei dati UNOS 22 pazienti ritrapiantati a breve distanza dal primo intervento presentavano una mortalità al primo anno del 31% rispetto al 66% dei pazienti ritrapiantati per CLAD. In questi ultimi la sopravvivenza post-ritrapianto per CLAD risultava essere approssimativamente in un intervallo tra 60% e 80% al 1° anno e tra 45% e 65% al 5° anno.

Le curve di sopravvivenza sono migliori per i pazienti ambulatoriali. Per quanto riguarda la ventilazione meccanica, essa rappresenta un fattore di maggior rischio di mortalità.

In un altro recentissimo studio, che ha anch'esso utilizzato i dati del registro UNOS (2), si è osservato che la necessità del supporto dell'ossigenazione extracorporea mediante ECMO costituisce un fattore di aumentato rischio di mortalità post-ritrapianto, determinando pertanto curve di sopravvivenza notevolmente peggiori di quelle dei pazienti sottoposti a ritrapianto senza necessità di ECMO.

Peraltro, tra le possibili comorbidity purtroppo frequenti dopo trapianto, i pazienti con una condizione clinica di insufficienza renale cronica, dovuta soprattutto alla terapia cronica con inibitori delle calcineurine, presentano una mortalità elevata dopo ritrapianto.

Pertanto in considerazione delle conoscenze attuali, il paziente per il quale il ritrapianto può costituire una reale possibilità terapeutica è il paziente affetto da rigetto cronico, ambulatoriale, che non presenta un quadro di insufficienza renale cronica.

Quindi, considerando la situazione specifica della ragazza cui fa riferimento la lettera, si troverebbe oggi nella condizione clinica per poter accedere ad un ritrapianto con buone probabilità di esito soddisfacente. E altresì vero che è segnalato un maggior rischio di rigetto cronico dopo ritrapianto, ma questo non può essere motivo sufficiente per non procedere al ritrapianto.

La decisione del reinserimento in lista deve comunque essere individuale, considerando ad esempio l'età del paziente o eventuali difficoltà tecniche chirurgiche per gli esiti del primo trapianto.

Non sono disponibili criteri clinico-strumentali condivisi per poter definire il corretto timing per l'inserimento in lista per ritrapianto. Un quadro di CLAD di tipo restrittivo (RAS), più rapidamente ingravescente, l'insorgenza d'insufficienza respiratoria cronica a riposo o una classe NYHA III potrebbero essere parametri utili per identificare il momento opportuno per procedere all'inserimento in lista. E' inoltre ovviamente necessario tener conto dei probabili tempi di attesa presso il singolo Centro.

Per quanto riguarda poi la possibilità concreta di accedere al ritrapianto in Italia, negli ultimi anni sono stati eseguiti nel nostro Paese circa 3-4 ritrapianti all'anno, per cui è stata una possibilità ad oggi disponibile solo per pochi pazienti. Ritengo comunque che se verrà confermata la tendenza dell'ultimo anno a un incremento, seppur modesto, dei trapianti in Italia, sicuramente aumenterà anche la probabilità di accedere ad un ritrapianto senza arrivare ad una condizione di rigetto cronico end-stage, con l'elevato rischio di mortalità che essa può comportare.

1. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(1):114-120.
2. Hayes D, Higgins RS, Kilic A, Kirkby S, Pope-Harman AL, Preston TJ, Whitson BA. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Retransplantation in Lung Transplantation: An Analysis of the UNOS Registry. *Lung. Online* 10 may 2014

Alessandro Bertani, Lavinia De Monte, CT ISMETT-UPMC, Palermo
(abertani@ismett.edu)

Il trapianto di polmone è un'opzione terapeutica consolidata ed efficace nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria terminale secondaria a molte patologie respiratorie. I risultati a breve termine (1, 6 e 12 mesi) dell'attività di trapianto polmonare sono progressivamente migliorati nel corso dell'ultimo ventennio, come conseguenza di un'accurata selezione dei candidati, del miglioramento delle tecniche chirurgiche, e della più ampia disponibilità di farmaci immunosoppressori e di antibiotici per la prevenzione ed il trattamento delle complicanze infettive.

I risultati a lungo termine del trapianto di polmone (5 e 10 anni), sia livello italiano che internazionale, sono ancora significativamente inferiori rispetto ai risultati dei trapianti di altri organi solidi. Il rigetto cronico (oggi si parla di "CLAD" – chronic lung allograft dysfunction) è la prima causa di morte nei pazienti trapiantati di polmone dopo il primo anno dal trapianto, con un'incidenza di circa il 30%. Nonostante la disponibilità di numerosi protocolli farmacologici per il trattamento del rigetto cronico, nessuno di questi è riuscito a migliorare in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti che ne sono affetti.

In caso di disfunzione precoce (entro alcune settimane) del trapianto di polmone, il ritrapianto viene raramente preso in considerazione poiché i risultati di questo tipo di attività sono stati, nell'esperienza di molti centri, poco confortanti.

Nel caso invece di pazienti affetti da rigetto cronico con insufficienza respiratoria, il ritrapianto di polmone costituisce un'opzione da considerare con attenzione. I risultati a breve termine del ritrapianto polmonare sono stati riportati per molti anni meno favorevolmente rispetto ai pazienti sottoposti al primo trapianto. Si tratta infatti di casi di pazienti in condizioni cliniche peggiori, sottoposti ad un lungo periodo di immunosoppressione e terapia steroidea, che pertanto sono più a rischio di complicanze infettive gravi e potenzialmente letali. Il trapianto inoltre è tecnicamente più difficile in quanto si tratta di pazienti che hanno già subito un intervento chirurgico maggiore sul torace. Per questi motivi, come si evince dal registro internazionale ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation), il numero di casi di ritrapianto costituisce una porzione molto limitata (circa il 2.5%) di tutti i casi di trapianto polmonare.

Più recentemente sono stati pubblicati nella letteratura internazionale i risultati di esperienze più favorevoli, sia pur sempre numericamente limitate, di ritrapianto polmonare. Queste casistiche provengono da centri a elevato volume di attività e si riferiscono a casi attentamente selezionati a livello individuale. Le scelte più critiche da affrontare in caso di ritrapianto riguardano l'indicazione, la scelta del candidato, il tipo di approccio chirurgico, la scelta del regime di immunosoppressione e, non da ultimo, le problematiche etiche: è giustificabile assegnare ad uno stesso paziente un secondo (o terzo) organo e privare un altro paziente di una prima, iniziale possibilità? E' corretto assegnare, in un contesto di scarsità di donatori di organi, un polmone ad un ricevente a rischio di insuccesso potenzialmente aumentato?

La risposta a questi quesiti e, più in generale, una parola definitiva sul tema del ritrapianto richiedono necessariamente un'analisi complessa di un problema con numerose criticità. I pazienti in lista o quelli che hanno già ricevuto un trapianto che non sta più funzionando adeguatamente, come nel caso della storia di "S.", chiedono tuttavia qualche commento ed indicazione pratica. Insieme a loro i medici che se ne prendono cura quotidianamente.

Non esiste una politica univoca o restrizioni specifiche da parte dei centri trapianto e da parte delle istituzioni; in Italia, molti centri da tempo prendono in considerazione la valutazione di potenziali candidati a ritrapianto.

Nel centro di Palermo i potenziali candidati a ritrapianto vengono valutati, caso per caso, dal team multidisciplinare e, in generale, si cerca di garantire l'accesso a questa opportunità ai pazienti che mantengano, al di là della compromessa funzione polmonare, una buona funzionalità di tutti gli altri organi e che si trovino in condizioni generali di salute accettabili (di nutrizione, di trofismo muscolare, con una buona compliance alle cure, etc.). L'età è senz'altro un altro fattore di scelta importante nella decisione finale per il ritrapianto. Tutti questi accorgimenti sono volti a preservare, in pazienti con rischio potenzialmente aumentato, una buona probabilità di un risultato di successo.

Il messaggio a pazienti ed utenti vuole essere di grande prudenza ma di relativa apertura alla possibilità del ritrapianto: ogni paziente, in questi casi così complessi, deve essere

valutato individualmente ed è molto difficile stabilire delle linee-guida generali. Allo stesso modo ogni centro, in assenza di una regolamentazione specificamente restrittiva, valuta la possibilità di procedere al trapianto in base alla propria esperienza e alle proprie caratteristiche organizzative, tecniche, etc. Questa posizione di apertura dovrebbe evitare, in ogni modo, il silenzio: al contrario, di fronte ad un tema ancora controverso, il confronto e la condivisione delle informazioni può essere il modo più utile di avviarsi a risultati di successo.

Luca Voltolini, CT Siena
(voltoliniluca@yahoo.it)

La storia qui raccontata ripropone l'annosa ed importante questione etica del re-trapianto di polmone. Il quesito è se sia giusto o meno, in un'epoca dominata dalla scarsità del numero dei donatori di polmone, offrire una seconda opportunità ad un paziente, privandone contemporaneamente un'altro della prima opportunità. Il trapianto di polmone rappresenta l'unica terapia salvavita in certi casi d'insufficienza respiratoria end-stage; tuttavia una quota di pazienti trapiantati non trascurabile andrà incontro nuovamente ad insufficienza respiratoria come conseguenza dell'insorgenza della bronchiolite obliterante. E' quindi inevitabile che in alcuni casi ci sarà la necessità di un nuovo trapianto, visto che questa resta l'unica terapia efficace nella bronchiolite obliterante. Il re-trapianto comporta un rischio significativamente superiore rispetto al primo trapianto e anche i risultati di sopravvivenza a distanza fino ad adesso sono stati poco soddisfacenti. Inoltre, visto il basso numero di re-trapianti eseguiti nel mondo (5% di tutti i trapianti nel registro dell'ISHLT sono re-trapianti), nessun Centro ha una grande esperienza ma certe evidenze iniziano ad emergere dalle serie di casi riportate dai vari Centri e soprattutto dall'analisi cumulativa dell'esperienze internazionali. Conosciamo adesso vari fattori predittivi di sopravvivenza a distanza, come lo stato funzionale del paziente, la buona funzione renale e l'esperienza e il volume di attività del Centro Trapianti. Soprattutto sappiamo che i pazienti che vengono sottoposti al re-trapianto per la bronchiolite obliterante in buone condizioni generali hanno una sopravvivenza quasi sovrapponibile a quella dei pazienti sottoposti a trapianto standard, mentre il re-trapianto eseguito per l'insufficienza primaria del graft o per la deiscenza dell'anastomosi bronchiale è ancora una procedura gravata da un rischio troppo alto. E' estremamente importante che le nostre capacità di selezione dei pazienti migliorino ulteriormente.

Ci sono anche molti aspetti tecnici del problema che devono essere studiati ulteriormente: la procedura chirurgica ottimale per il re-trapianto è il trapianto singolo o il bilaterale? E' sempre necessario rimuovere il polmone trapiantato oppure è preferibile dopo un trapianto singolo eseguire un nuovo singolo contro laterale? La terapia immunosoppressiva è un altro importante aspetto che deve essere studiato meglio: il paziente che viene sottoposto ad un re-trapianto deve essere maggiormente immunosoppresso, magari utilizzando la terapia d'induzione, visto il fallimento del primo trapianto oppure deve esserlo di meno poiché già cronicamente immunosoppresso? Ambedue queste strategie

presentano vantaggi e svantaggi. Poiché la causa più comune di morte dopo il re-trapianto è l'infezione, è verosimile che la terapia immunosoppressiva debba essere adattata al paziente caso per caso.

L'aspetto più complicato e difficile da dipanare è tuttavia rappresentato dall'allocatione degli organi. In Italia, così come nella maggior parte del mondo i pazienti candidati al re-trapianto di polmoni vengono inseriti in lista di attesa come i pazienti che devono effettuare il trapianto per la prima volta. E' noto che la mancanza di donatori idonei per tutti i pazienti pone la comunità trapiantologica di fronte ad un dibattito etico: dobbiamo privilegiare il concetto di utilità o di uguaglianza? Nella prima ipotesi daremo quindi la precedenza ai pazienti che dal trapianto trarranno il massimo beneficio, nella seconda ipotesi forniremo invece a tutti i pazienti la stessa opportunità. Fino ad un recente passato, i risultati dopo re-trapianto erano significativamente inferiori a quelli del primo trapianto. Quindi sia dal punto di vista dell'utilità che dell'uguaglianza il re-trapianto sarebbe stato difficilmente giustificabile. Le cose sono però cambiate perché alcuni pazienti ben selezionati, in particolare quelli affetti da bronchiolite obliterante ma stabili ed ambulatoriali con buona funzione renale, possono ottenere una sopravvivenza a distanza sostanzialmente sovrapponibile a quella che si raggiunge dopo il primo trapianto, rendendo vano il concetto di utilità come argomento contro il re-trapianto. Dobbiamo invece fare sempre i conti con il concetto di uguaglianza: i candidati al primo trapianto devono avere la precedenza sui candidati al re-trapianto? Come lo affrontiamo questo dilemma?

Una responsabilità fondamentale della comunità trapiantologica è quella di non sperperare gli organi e anzi usare al meglio la limitata risorsa che ha a disposizione, mantenendo una attenzione costante al principio dell'uguaglianza, cercando cioè di trovare un buon equilibrio tra i due fini contrastanti, quello di massimizzare la distribuzione di una scarsa risorsa al maggior numero di pazienti possibile e quello di ottimizzare il risultato del singolo paziente. Alcuni Centri trapianto di grande esperienza hanno continuato ad effettuare il re-tx, innovando e pubblicando i loro risultati. Solo continuando in questa direzione potremo definire il ruolo esatto e i potenziali benefici del re-trapianto polmonare. Riteniamo quindi che una predefinita quota di organi dovrebbe continuare ad essere destinata al re-trapianto, stilando delle linee guida che consentano di evitare che la procedura di re-trapianto sia applicata in modo arbitrario e non controllato.

Monica Loy, CT Padova
(monica.loy@sanita.padova.it)

La storia di S., ragazza di 24 anni affetta da fibrosi cistica, sottoposta a trapianto polmonare due anni fa con un decorso postoperatorio complicato da episodi di rigetto acuto e infezioni ricorrenti che hanno condizionato oltre che un non ottimale immediato recupero della funzione respiratoria anche, come succede spesso, un quadro precoce di bronchiolite obliterante, può essere assimilata a quella di tanti altri pazienti che per motivazioni varie e in tempi diversi sviluppano nuovamente un quadro di insufficienza

respiratoria. La bronchiolite obliterante rimane la causa principale di disfunzione cronica del trapianto con un rischio di comparsa che oscilla tra il 60 e 80% tra i 5 e 10 anni dopo l'intervento. La prognosi è infausta con un tasso di mortalità del 40% entro 2 anni dalla diagnosi. Seppure sia una complicanza ben nota e da sempre oggetto di studio, a tutt'oggi non esiste una terapia ben definita e risolutiva per cui il re-trapianto rimane teoricamente l'unica opzione terapeutica definitiva.

Vi sono anche altre condizioni che potrebbero richiedere la necessità di un re-trapianto in fase precoce e tra queste la primary graft dysfunction è la più comune. I dati della Letteratura sono concordi nell'affermare che il re-trapianto precoce dovrebbe essere evitato perché associato ad un aumentato rischio di morte con una sopravvivenza a 1 anno intorno al 30%, che è inaccettabile se si considera che la stessa sopravvivenza del trapianto risulta dell'80%. Comunque il re-trapianto di polmone è ancora una procedura controversa a causa degli scarsi risultati in termini di successo che si aggiunge alla cronica mancanza di donatori. Questo ha fatto quindi nascere delle considerazioni etiche, nel senso che si dibatte ormai da anni se, dato che il numero di donatori è inferiore al numero di riceventi, è giusto destinare un secondo (o anche un terzo) organo ad un paziente sapendo che, potenzialmente, se ne priva un altro del primo e con la prospettiva che comunque neppure il secondo trapianto porterebbe ad un sensibile allungamento della vita.

Le indicazioni al re-trapianto sono sostanzialmente quelle del trapianto stesso e cioè i candidati devono essere esenti da malattie neoplastiche, non devono avere problematiche intrattabili a carico di altri organi, né infezioni croniche non curabili; devono inoltre essere complianti nei riguardi della terapia medica e avere una condizione psichica favorevole. Bisogna peraltro tenere presente che questi riceventi spesso presentano le sequele sistemiche del trattamento immunosoppressivo con quadri anche gravi di osteoporosi, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, anemia e malnutrizione e queste comorbidità potrebbero spiegare l'"outcome" modesto. Inoltre questi riceventi sono teoricamente ad alto rischio di complicanze infettive, sempre dovute all'immunosoppressione cronica ricevuta. Va anche considerato il problema della recidiva di bronchiolite obliterante che in molte casistiche viene descritta presentarsi più precocemente rispetto al primo trapianto, soprattutto nel caso in cui l'indicazione al re-trapianto è la bronchiolite a rapida evoluzione. Una delle spiegazioni possibili è rappresentata dal ruolo degli anticorpi del sistema HLA: il contributo di una situazione d'immunizzazione preesistente e di una risposta immune umorale sta emergendo come significativo fattore di rischio di mortalità post-trapianto e si può speculare che possa giocare un ruolo importante anche nell'esito del re-trapianto.

Infine, esiste anche un problema tecnico. Come la sopravvivenza del trapianto è statisticamente migliore nei Centri a più alto volume di attività per la maggiore esperienza, questa è ancora più necessaria nel caso di un re-trapianto per la minimizzazione delle complicanze chirurgiche, soprattutto a carico delle anastomosi bronchiali che sono sempre a rischio. I Centri dove l'attività di trapianto è piuttosto

sporadica frequentemente non hanno l'adeguata competenza per effettuare un reintervento con un tasso di complicanze accettabile. Nonostante tutte queste considerazioni, l'unico trattamento definitivo per la bronchiolite rimane il re-trapianto. Per fare sì che divenga una valida opzione terapeutica va ristretto solo a quei pazienti che presentino un profilo favorevole di sopravvivenza. Chiaramente i pazienti con fibrosi cistica, grazie alla giovane età, presentano più frequentemente le caratteristiche d'idoneità. Anche tra di loro però è opportuno fare una selezione escludendo quindi quelli che hanno un quadro d'insufficienza respiratoria rapidamente evolutiva, quelli che presentano insufficienza renale cronica e quelli che non tollerano gli effetti collaterali degli immunosoppressori. Per questi pazienti il re-trapianto dovrebbe avvenire in elezione e non in condizioni di emergenza, perché assistiti con ventilazione invasiva e/o con ECMO, dal momento che, oltre a non essere sempre possibile reperire nel breve tempo richiesto un organo compatibile, dal punto di vista immunologico, aumenta sensibilmente la mortalità perioperatoria. L'incidenza del re-trapianto, rispetto al trapianto, rimane bassa ma è andata lentamente aumentando negli anni (secondo il registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation meno del 2% dei trapianti è stato ritrapiantato negli anni 2000-2004 e dal 2 al 4% tra il 2005-2008) così come la sopravvivenza media ha mostrato un miglioramento. Si sente la necessità, anche per dare risposte concrete ai pazienti, che i Centri Trapianto si confrontino e stabiliscano delle linee guida che vengano applicate in modo non arbitrario per non sprecare organi.

Luigi Santambrogio, CT Policlinico, Milano
(luigi.santambrogio@unimi.it)

Il trapianto polmonare è oggi una consolidata terapia per l'insufficienza respiratoria cronica grave, allorché tutte le terapie mediche compresa l'ossigeno-terapia non risultino più efficaci.

La fibrosi polmonare, la fibrosi cistica, l'enfisema e l'ipertensione polmonare rappresentano oggi le patologie per la terapia delle quali è più frequentemente proposto il trapianto.

Dagli inizi degli anni '80 ad oggi sono stati effettuati più di 45.000 trapianti di polmone, tra singoli e doppi; il dato è riportato dal Registro dell'ISHLT (Società Internazionale di Trapianto Cuore e Polmone). Moltissimo è cambiato dall'inizio dell'attività di trapianto: la mortalità operatoria è drammaticamente scesa, grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche ed anestetico-rianimatorie e grazie anche alla costituzione di veri team di specialisti costituiti da pneumologi, medici dei centri di fibrosi cistica, chirurghi, rianimatori e fisioterapisti in grado di lavorare insieme sul malato con competenza ed unità di vedute e decisioni.

Anche l'aumento del numero di procedure (3800/4000 per anno nel mondo) ha contribuito al miglioramento dei risultati rendendo routinaria la procedura.

Se però l'outcome dei pazienti è ora nettamente più favorevole, permane non soddisfacente la sopravvivenza a

cinque anni: la causa è da ricercare prevalentemente nella difficoltà della gestione della terapia antirigetto e nella facilità di insorgenza di infezioni spesso molto difficili da eradicare e spesso causa dell'instaurarsi di un rigetto cronico (la sindrome da bronchiolite obliterante o BOS). Questi due eventi rappresentano la causa più frequente del fallimento di un trapianto polmonare e col passare del tempo possono riportare il paziente in una condizione respiratoria simile, talora peggiore di quella antecedente l'intervento. E' allora che, esaurite tutte le terapie mediche possibili, si pone l'indicazione ad un ritrapianto.

Sempre scorrendo il Registro Internazionale si nota come tale procedura costituisca solo il 2,8% di tutti i trapianti: i motivi sono da ricercarsi nella maggiore complessità dell'intervento e soprattutto nella maggior frequenza di complicanze postoperatorie ed a distanza, che comportano una più alta mortalità sia nel postoperatorio precoce sia a distanza (uno e cinque anni).

Nel 1991 fu fondato un registro internazionale dei ritrapianti polmonari a cui parteciparono 48 centri americani, europei ed australiani includendovi 250 pazienti. L'analisi dei dati del follow-up evidenziò una sopravvivenza ad 1, 2, 5 anni del 47%, 40% e 33%, rispettivamente. Valori sicuramente inferiori a quelli del primo trapianto ma che miglioravano se si escludevano sia i pazienti ritrapiantati, che erano da tempo ospedalizzati e sottoposti a ventilazione meccanica, sia quelli che erano stati operati prima dello scadere del secondo anno dal primo trapianto. La sopravvivenza ad un anno dal ritrapianto era infatti del 64% verso il 33%, con il 56% dei sopravvissuti a 5 anni liberi da BOS. Questi risultati e la scarsità di organi da trapiantare hanno sicuramente condizionato la minor indicazione data al ritrapianto.

Alcuni centri, in molti paesi, hanno preferito allocare gli organi a pazienti in cui fosse più certo l'outcome riservando a casi sporadici il reintervento. A cambiare un poco le cose è stata l'introduzione negli USA di un nuovo sistema di allocazione degli organi, in cui non era più la data di messa in nota a dettarne le precedenze, ma la gravità della malattia: è il LAS (Lung Allocation Score), con il quale viene dato un punteggio allo stato clinico del paziente, che viene poi trapiantato seguendo l'ordine del medesimo. E' ovvio che un paziente che necessita di ritrapianto avrà uno score più alto e quindi potrà ricevere una seconda chance prima di pazienti meno gravi.

Se leggiamo i dati del registro, possiamo vedere come la percentuale dei ritrapianti sia passata in pochi anni dal 2,8% al 4,5%. In una recente revisione dei dati della letteratura internazionale (metanalisi) viene evidenziato un miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti ritrapiantati, ma viene anche introdotta la questione etica che nasce dalla scelta: dato che il numero di organi da utilizzare per trapianto è inferiore alla richiesta e dato che una discreta percentuale di pazienti muore in attesa di un organo è eticamente giusto favorire il paziente più grave, che quindi ha più bisogno di un trapianto, ma che ha più probabilità di non poterlo utilizzare per il sopraggiungere di complicanze legate al suo grave stato, o è meglio pensare a chi è in lista in condizioni migliori e quindi con più probabilità di riuscita?

Vediamo ora come siamo messi in Italia: nei 9 centri attivi sono stati trapiantati dal 1991 al 2013 circa 1500 pazienti. I risultati, in termini di sopravvivenza sono allineati con quelli internazionali. Se prendiamo ad esempio i dati dell'area NIT (5 centri: Milano Policlinico e Milano-Niguarda, Padova, Pavia e Bergamo) su 1.038 trapianti totali, eseguiti dal 1991 al 2013, sono stati effettuati 33 ritrapianti con una distanza media dal primo di 2,4 anni, la patologia di origine più frequente era la FC (13 pazienti) ed il motivo del ritrapianto era prevalentemente il rigetto cronico (55% dei casi). Solo in tre casi fu richiesta l'emergenza nazionale per ottenere l'organo. Il follow-up riporta una sopravvivenza del 55% ad un anno e del 30% a 4 anni. Se estraiamo i pazienti affetti da FC vediamo che il tempo tra primo e secondo trapianto è di 1,9 anni, mentre la causa era in 8 casi una BOS ed in tre un evento acuto causante grave insufficienza dell'organo trapiantato. La sopravvivenza era superiore a quella dei pazienti affetti da altre patologie.

Occorre dire che l'analisi dei dati italiani è sicuramente confortante: per prima cosa in Italia, come anche in altri paesi europei, non si è fatto mai riferimento alla data di messa in nota per allocare gli organi proposti dal centro di coordinamento, ma ogni centro ha avuto la possibilità di poter allocare l'organo al paziente che più necessitava e che veniva considerato più idoneo per quel tipo di organo (età del donatore, qualità dell'organo...). Il LAS in pratica, in Italia era già attivo. L'utilizzo poi del ritrapianto, come notato nei dati forniti dal NIT, è del 3,3%, valore molto vicino a quello internazionale. Non ultimo, gran parte dei ritrapianti è avvenuto per pazienti portatori di fibrosi cistica, considerando quindi gravità della condizioni ma anche giovane età dei pazienti e miglior prognosi per la FC.

In conclusione, si può dire che il ritrapianto ha ultimamente riacquisito indicazione, con però attenta valutazione delle condizioni del paziente affinché nessun organo venga sprecato. Purtroppo non vi è al momento un consenso unanime sull'etica delle scelte. L'unica futura possibilità sarà quella di aumentare il numero degli organi disponibili ed in questo già molto si sta facendo con il recupero attraverso le tecniche di riperfusione con EVLP (ExVivo Lung Perfusion), con cui organi "marginali" vengono riportati a funzionare regolarmente. Tale tecnologia avviata in pochissimi centri stranieri ma anche italiani ha già permesso il recupero di polmoni che hanno poi funzionato regolarmente. Altro dato presentato dal registro è la necessità per i centri di avere un alto volume di attività, a garanzia dell'esperienza necessaria per trattare il ritrapianto e garantire la qualità delle procedure.

L'ultimo dato, inoltre, molto confortante è che nel 2013 sono stati fatti 141 trapianti di polmone. Tale dato risulta essere il migliore da sempre, con un incremento del 10% rispetto al 2012. Solo aumentando il numero di organi disponibili sarà possibile aumentare il numero dei trapianti, per non doversi quindi scontrare con problemi etici di scelte e poter offrire ed anche rioffrire chance terapeutiche ai nostri pazienti. Ed in tal senso si sta muovendo anche in Italia la ricerca clinico-sperimentale che ha già dato impensabili risultati con l'EVLP.

Patrizia Funghi, bioeticista
(patriziafunghi@yahoo.it)

Gentile Dr. R. R. e Gentili Dottori intervenuti nel dibattito sulla storia di S.,

prima di iniziare la mia consueta sintesi delle vostre riflessioni, sento il desiderio di condividere con voi un mio pensiero o forse semplicemente un'emozione scaturita dalla lettura dei vostri contributi. Quando nel primo numero della Rivista del 2009 inaugurammo la sezione di Bioetica come "palestra di riflessione", ipotizzai come presupposti per questo appuntamento la vostra consapevolezza della complessità etico-deontologico-giuridica della vostra professione, richiedente un approccio interdisciplinare, e l'idea che i professionisti sanitari non vogliono delegare ad un "esperto" l'analisi bioetica dei loro vissuti, dei casi clinici, vogliono invece confrontarsi, condividere, per mettersi al riparo da valutazioni troppo soggettive, da analisi e giudizi elaborati solo sulla base di un istintivo buon senso o di una sensibilità personale. Lo scopo era proprio quello di stimolare un habitus alla valutazione etica trasferibile quotidianamente nella clinica. Non posso che constatare che i contributi che si sono succeduti, in particolare questo, hanno confermato l'ipotesi, tanto che mi sono trovata quasi sempre, in qualità di bioeticista, a non dover dare, fortunatamente, risposte a professionisti che aspettavano dall'esterno una luce. Vi assicuro che questo non accade in tutti i settori della medicina, dove a volte abbonda la presunzione del non confronto oppure un atteggiamento di delega deresponsabilizzante. Voi, probabilmente più di altri specialisti, avete acquisito l'attitudine a ragionare insieme (interdisciplinarietà), scegliere ed agire in assenza di grandi numeri, grandi certezze, grandi supporti e questo vi ha stimolato a sviluppare anche un giusto approccio all'etica clinica. Vorrei iniziare proprio da qui, stimolata da quanto riferisce Manca: "Chi decide allora cosa è giusto fare nel caso di necessità di ritrapianto? Basterà redigere un documento condiviso e redatto da chi? E con quali competenze? E per quali finalità? Un collega vedendomi travagliato e combattuto nello "scrivere" mi ha gridato: Ma che esistono a fare i medici legali ed i Comitati Etici? Avrà ragione lui? Io non mi sento né preparato a risolvere il problema né disposto a delegare tutto ad altri!"

L'idea che le lettere del Dr. R. R. vi creino travaglio e combattimento è una cosa veramente positiva e ci garantisce l'utilità di questo nostro appuntamento; è un travaglio di un parto naturale in cui non c'è possibilità di anestesia! Inoltre, come nelle doglie del parto, è possibile gridare senza vergogna, anzi, vi incoraggio a gridare senza imbarazzo, nei corridoi, nella pausa caffè, al bar dell'ospedale, insomma in quei luoghi dove è possibile realizzare uno spontaneo ma efficace momento di "formazione a cascata". Cercare l'analgesico delle risposte esatte a priori o della certezza che proviene da dati o documenti ufficiali ("medici legali e Comitati etici") non annulla la fatica e il dolore del travaglio, momento personale anche se non necessariamente solitario. La risposta di Manca al "collega consigliere" è una sintesi encomiabile di ciò che come bioeticista forse io espliciterei con fin troppe parole. Credo, come del resto auspicato anche da tutti i vostri contributi, che sia da ricercare e incoraggiare una relazione tra il singolare e il plurale, ossia tra i singoli Centri Trapianti, e inoltre tra i Centri Trapianti e gli organismi nazionali e internazionali di

coordinamento (a loro volta in dialogo con fonti specialistiche in ambito giuridico, deontologico, etico). D o v r e m m o forse credere di più nel paradosso che la moltitudine (clinici e pazienti che elaborano quesiti) può iniziare ad essere sfamata non se "moltiplichiamo i pani (risposte)", ma "dividendoli/distribuendoli". Ormai la crisi generalizzata che viviamo ci ha abituati a sottolineare la "mancanza di..." e a desiderare l'avvento di un improbabile mago o deus ex machina capace di moltiplicare le limitate risorse; la realtà, invece, ci sorprende a volte nel mostrare che soluzioni almeno parziali alla crisi si realizzano anche in economia là dove qualcuno ha il coraggio di inserire nuovi paradigmi, anche dividendo e distribuendo, ma soprattutto innescando un circolo virtuoso che deriva dalla produzione di legami e relazioni tra individui, non tanto da produzioni di beni (c'è bisogno di passare dall'homo oeconomicus all'animal civile, v. Dizionario di economia civile, a cura di Luigino Bruni, ordinario di Economia aziendale e bancaria alla LUMSA di Roma).

Al caso proposto dal Dr. R. R. sono seguiti contributi prevalentemente omogenei in cui emergono l'esistenza di dati, seppur limitati a singole realtà, delle esperienze di ritrapianto di polmoni, ma anche la denuncia dell'assenza di una lettura globale di tale realtà, cui poter far seguire un'analisi ragionata, assenza anche di un coordinamento non impositivo. Inoltre, sembra da tutti riconosciuta l'utilità della condivisione delle diverse esperienze (cosa più complessa di una somma di dati o di asettici calcoli di percentuali), al fine di delineare utili traiettorie per coloro che si vogliono assumere il peso della responsabilità delle decisioni, quanto più possibile al riparo dall'autoreferenzialità e dalla soggettività (cui anche i bioeticisti e i Comitati Etici non sono immuni).

Un altro elemento che accomuna i vari contributi, in armonia con quanto scritto dallo stesso Dr. R. R., è la denuncia di un silenzio sentito come inopportuno, in quanto non in grado di produrre libertà ma solo disorientamento e quindi, addirittura, capace di limitare la libertà di scelta. Nessun medico intervenuto sembra totalmente soddisfatto dell'autonomia dei singoli Centri Trapianti di agire solo sulla base della propria esperienza ed opinione; credo che sia evidente che non si tratti di voglia di sudditanza e neppure di un desiderio più o meno larvato di deresponsabilizzarsi. In certe situazioni i medici hanno imparato che non è bene invocare una legge per ogni problema, perché l'inevitabile "rigidità/pesantezza" della legge può anche essere percepita o rischiare di essere un'invadenza negli ambiti tecnici in cui i medici rivendicano volentieri l'autonomia professionale (si pensi al difficile percorso legislativo della legge 40/2004 sulla Procreazione Medicalmente Assistita). Nel caso in esame, non si tratta di questo: quando i professionisti sentono di affacciarsi sull'orlo dell'abisso, come nel caso di S. e di tutti gli S. del mondo della FC, intuiscono che occorre "inventarsi" altro. La medicina oscillerà sempre tra l'oggettività dei dati e la soggettività delle singole realtà: l'"invenzione" dovrà insinuarsi negli spazi possibili o meglio nelle sottili, fragili e provvisorie intersezioni tra questi due ambiti. Per anni la corrente ha spinto la nave verso l'Itaca dell'EBM, ma quando Ulisse ha raggiunto l'Itaca ha dovuto fare esperienza di una realtà diversa da quella idealizzata; forse anche in medicina siamo già in una nuova fase in cui non solo Ulisse ma anche Telemaco dovrà darsi da fare ed escogitare qualcosa di nuovo. Non si tratta di disprezzare o ignorare le faticose conquiste del padre, ma di saper andare

oltre (tailored medicine?) quelle colonne d'Ercole che spesso ci costruiamo da soli all'interno del nostro mondo. Per far questo però non occorre rinnegare, distruggere, ma avere il coraggio di sporgersi davvero su un abisso dove le certezze sono poche, ma non mancano comunque dei dati che, se uniti e interpretati, possono disegnare almeno a tratti il confine. Forse è arrivato il momento di attingere con coraggio a risorse già esistenti, anche se possono sembrare insufficienti per scrivere a caratteri maiuscoli le risposte a quesiti destinati a restare ancora un po' in zona d'ombra. Possiamo forse accogliere il suggerimento di Hermann Hesse: "Se tracci col gesso una riga sul pavimento, è altrettanto difficile camminarci sopra che avanzare sulla più sottile delle funi. Eppure chiunque ci riesce tranquillamente perché non è pericoloso. Se fai finta che la fune non è altro che un disegno fatto col gesso e l'aria intorno è il pavimento, riesci a procedere sicuro su tutte le funi. Ciò che conta è tutto dentro di noi; fuori nessuno può aiutarci. Non essere in guerra con te stesso: così... tutto diventa possibile, non solo camminare su una fune, ma anche volare" (H. Hesse, *Imagination*).

I contributi pervenuti offrono una panoramica non solo dei dati esistenti, per quanto parziali e disomogenei, ma anche dei complessi aspetti tecnici del trapianto; emerge con chiarezza a mio parere come in questi ambiti di frontiera la realtà abbia in sé la capacità di proiettare almeno una luce umile come quella del faro, che si accontenta di illuminare non la vastità del mare, ma solo il tratto utile per entrare in porto. Non è certo inutile provare inoltre ad interpretare la difformità delle decisioni dei singoli centri trapianto, riflettendo sulle controindicazioni cliniche e strutturali che rendono oggettivamente inopportuno, almeno per il momento, effettuare il trapianto.

Diverso mi sembra il caso di una difformità tra centri dovuta a motivi etici; sull'opportunità di incentivarla o accettarla in nome della libertà ci rifletterei bene, memore di quanto accaduto in ambito di Procreazione Medicalmente Assistita, dove la disomogeneità etico-normativa in Europa ha prodotto l'inevitabile fenomeno del turismo procreativo, trasformando la procreazione eterologa in "eterologa". Organizzazioni e soluzioni a volte anche discutibilmente fantasiose (come quelle volte a bypassare il divieto di fecondazione assistita per le coppie omosessuali) hanno reso accessibili altrove alcune procedure, in nome di una libertà in realtà fortemente connotata da aspetti economici forieri di inevitabili discriminazioni (non è raro che per difendere la libertà di alcuni, si finisca per creare discriminazioni e che la rigidità dei principi etico/normativi incentivi soluzioni ad essi contrari).

Nel caso del trapianto ritengo che la discussione etica debba essere affrontata e gestita a livello comunitario, ad iniziare sicuramente dalla SIFC in dialogo con il Centro Nazionale Trapianti, per poi tentare un ampliamento ad un contesto internazionale, dai confini sempre meno delimitabili, in nome di diritti che mal si inscrivono in contesti territoriali ristretti. Occorre inoltre impostare correttamente la discussione etica sul tema, inserendola adeguatamente in un contesto comunitario, in cui i principi etici possano dialogare con la complessa realtà tecnico-scientifica ed assistenziale; come già in altri casi abbiamo detto, non dobbiamo mai dimenticare che ad esistere sono i pazienti e non le malattie, e non possiamo sottovalutare neppure l'inevitabile e incontenibile forza emotiva che scaturisce dal volto dei singoli pazienti e delle

loro famiglie, attori morali di storie esistenziali e non di casi clinici. I contributi al caso di S. mostrano con chiarezza come non sia possibile riflettere sui ritrapianti ignorando la potenza dei sentimenti e delle emozioni che scaturiscono dai rapporti di cura; credo che non sia neppure auspicabile chiedere ad un'équipe curante di essere distaccata per poter scegliere in modo eticamente corretto se candidare o meno un proprio paziente al trapianto. Occorre invece evitare di "iniziare" la riflessione etica proprio nel momento concreto del bisogno; credo che ci sia un tempo per le domande e un tempo per le risposte, anche se il tempo del dubbio resta inevitabilmente trasversale. La razionalità di cui la medicina, l'etica e la legge devono nutrirsi, può sicuramente metterci al riparo da inevitabili soggettivi squilibri emotivi, perseguendo il fine di una doverosa analisi di appropriatezza, pur senza ridurci a meri calcolatori numerici.

La stessa cosa ritengo che valga anche per la donazione di organi, i cui numeri ancora troppo esigui creano a cascata ulteriori problemi etici anche in ambito di trapianto; se continuiamo a riflettere sulla disponibilità al dono di organi prevalentemente o solo nel momento tragico in cui esso ci interpella nella persona di un nostro congiunto, sarà inevitabile essere attraversati/squarciati da emozioni ambivalenti che non possono certo garantire consapevoli scelte (sia in negativo che in positivo) e tantomeno un incremento numerico di donazioni. Perché ancora così poco si investe in interventi mirati a far riflettere le persone su scelte così complesse, in contesti spazio-temporali adeguati, preferibilmente fin dall'adolescenza, nella scuola, in famiglia, in altri contesti associativi, accompagnando gli individui a compiere scelte davvero libere e consapevoli? Perché non smettiamo di coprire l'indifferenza, in nome di una "libertà" che mal si armonizza con l'urgenza di bisogni di esseri umani parte della nostra stessa comunità? Occorre nutrirci reciprocamente di sguardi "plurali", comunitari, dove i diritti dei singoli non vengano enfatizzati a prescindere dai bisogni degli altri, nella consapevolezza che la malattia e la cura abbattano democraticamente i muri del noi e del voi, dei sani e dei malati, dei curanti e dei curati. A volte si pretende di bere acqua pulita alla fonte, senza preoccuparsi di monitorare la sorgente. Abbiamo tutti il dovere di non essere miopi, nessuno escluso; lo dobbiamo a noi stessi e a quanti ci hanno testimoniato in prima persona, e non solo a parole, quanto duro sia stato lottare per aggiungere anche un solo respiro ad una vita in apnea.

In quanto ad S. e al suo "non so che dire, né che fare...", dimenticavo di dire al nostro Dr. R. R. che anch'io mi associo alla sua convinzione circa l'opportunità di prospettare alla paziente, nel rispetto della reale complessità, l'opzione del trapianto. Lasciare aperto anche un sottile spiraglio ad una speranza complessa ma comunque in grado di mettere il paziente e la sua famiglia davanti ad una prospettiva diversa dal buio, credo sia il modo migliore per prendersi cura dell'altro, in un contesto di verità che consente di accompagnare fino alla fine chi si è affidato con fiducia, conoscendo bene la differenza tra speranza e bugia, tra cura e accanimento.

La fiducia riposta in voi dai vostri pazienti, esige che siate voi stessi uomini e donne in cerca di fiducia, di speranza, non certo uomini e donne capaci di bugie pietose o precoci arrendevoli atteggiamenti.

Telemedicina e quotidianità: tecnologia, esperienza e relazioni di cura

Nello scorso numero di Orizzonti FC avevamo presentato la storia di Gabriele Piovano ed il ruolo che la ventilazione assistita aveva assunto nella sua esperienza di malattia. Questa volta sono una mamma e sua figlia adolescente, affetta da fibrosi cistica, a narrare il proprio vissuto. In particolare, esse si soffermano sui cambiamenti occorsi nel momento in cui è stato proposto loro di ricorrere alla telemedicina. Anche in questo caso, dunque, una pratica tecnologica costituisce il cuore del racconto. Inoltre, anche in questo caso la telemedicina non risulta un mero strumento tecnico, bensì un dispositivo socio-culturale in grado di rimodellare l'esperienza delle protagoniste e il loro rapporto con gli operatori sanitari, così da consentire alle narratrici di "non sentirsi abbandonati" pur continuando ad interagire con i professionisti della cura a distanza.

LA STORIA

Frequentiamo l'ospedale sin dalla nascita di Francesca, quando le fu diagnosticata la fibrosi cistica. Le cure, come per tutti i malati di fibrosi cistica, hanno sempre richiesto terapie e controlli costanti, a volte scomodi a causa della distanza della nostra residenza dall'ospedale.

All'incirca quattro anni fa, però, i medici ci hanno fornito "la TELEMEDICINA" che è un apparecchio che si usa la notte e, tramite un sensore attaccato al dito, registra la saturazione ed i battiti cardiaci durante il sonno. Al mattino, ad una determinata ora impostata dall'ospedale, tutti i dati vengono trasmessi in reparto e vengono controllati dal medico. Ovviamente possono esserci delle variazioni fisiologiche durante il sonno e delle interruzioni se un paziente si stacca per scendere dal letto. In questi casi, però, i dati rientrano in un range di normalità di cui il reparto tiene conto. Se invece ci sono delle variazioni significative ed importanti (tipo desaturazione per parecchio tempo) il medico ci telefona e ci chiede informazioni sulle condizioni di salute: può capitare che Francesca sia semplicemente raffreddata o che abbia avuto più catarro del solito. Allora la situazione va discussa con il medico: in accordo con lui si può decidere di riprovare la registrazione per un'altra notte valutando come andrà e, nel frattempo, iniziare a prendere l'antibiotico. Oppure, in casi più gravi, può essere necessario recarsi all'ospedale per un controllo sulle condizioni di salute. La maggior parte delle volte, però, tutto si risolve tramite telefono.

Volendo, la telemedicina permette anche di effettuare altri controlli: ad esempio ci è capitato in passato di aver attaccato all'apparecchio dei tubi per eseguire una spirometria. Se bisogna effettuare questo esame si fanno tre prove e la migliore viene trasmessa all'ospedale. Anche in questo caso ci si sente poi con il medico di reparto per valutare la situazione e le condizioni di salute e discutere il da farsi.

Con l'accesso a questo servizio, quindi, diverse cose sono cambiate per noi. Da quando abbiamo l'apparecchio, infatti, riusciamo ad essere più controllati sulla saturazione e ad intervenire tempestivamente in caso di bisogno, risolvendo i problemi subito ed evitando un aggravamento della malattia.

Un accorgimento da tenere sempre a mente è quello di

cambiare il sensore ogni tanto, perché con l'usura potrebbe modificare i dati della saturazione inviati.

Da mamma, personalmente trovo la TELEMEDICINA un apparecchio utilissimo per valutare l'andamento della saturazione notturna: quando mi capita di alzarmi la notte, posso benissimo controllare io stessa i valori di mia figlia (che sono costantemente visibili sul monitor)! Il vantaggio di questo servizio, però, non riguarda solo la possibilità di maggiori controlli, ma anche la nostra comodità. La TELEMEDICINA ha aumentato notevolmente la nostra libertà. L'apparecchio, infatti, trasmette i dati all'ospedale indipendentemente da "dove" noi siamo. Noi, che abbiamo un camper, adesso possiamo portare in vacanza Francesca quando e dove vogliamo (soprattutto al mare che le fa bene) e continuare a trasmettere i dati notturni. E' un po' come avere un contatto diretto con l'ospedale ed in questo modo non ci sentiamo mai "abbandonate". Sembra di avere medici e infermiere dell'ospedale sempre con noi e di poter contare molto sulla loro collaborazione.

Verso una tecno-scientificazione della biomedicina: quando la tecnologia si fa strumento d'interazione

Diversi studi di scienze sociali, nell'ultimo decennio, hanno rilevato e descritto forme di "tecno-scientificazione della medicina", caratterizzate appunto dal ricorso sempre più frequente a strumenti scientifici e tecnologici in diversi ambiti della medicina (Clarke et al. 2003; Clarke et al. 2010; Wehling, 2011). Questi studiosi, però, non hanno mancato di sottolineare che "nonostante l'innegabile tecno-scientificazione della medicina e la crescente importanza delle tecnologie mediche durante le ultime decadi, la medicina non ha mai smesso di essere una pratica sociale basata sull'esperienza, una pratica che non è solo radicata nell'esperienza professionale dei dottori, ma anche nell'esperienza di malattia personale e corporea dei pazienti" (Wehling, 2011: 69). Trattandosi quindi di una pratica sociale, è ovvio che anche l'introduzione di nuove tecnologie debba necessariamente avere un effetto sulle esperienze che vi sono implicate. Sempre Wehling osserva infatti che "l'introduzione di dispositivi tecnologici ha un enorme potenziale di plasmare e trasformare pratiche

sociali, relazioni e identità” (ivi: 68).

Proprio di simili trasformazioni ci parlano Francesca e la sua mamma nella breve narrazione sopra riportata. L'introduzione di nuove pratiche tecnologiche, rappresentate nello specifico da “un apparecchio che si usa la notte”, ha infatti modificato la loro esperienza di cura (e più in generale alcuni aspetti del quotidiano) a diversi livelli.

Innanzitutto la telemedicina sembra aver garantito loro un maggior senso di sicurezza: i monitoraggi costanti e gli interventi tempestivi avrebbero infatti permesso di evitare eventuali peggioramenti della malattia.

Per certi versi, poi, il monitoraggio a domicilio pare aumentare la percezione di autonomia del paziente (o per lo meno dei suoi genitori): la mamma racconta di poter controllare sul monitor la saturazione quando desidera, rendendosi così conto di eventuali variazioni più o meno significative.

D'altra parte ciò non esclude la sensazione di avere un costante supporto da parte degli operatori socio-sanitari. Essi costituiscono, nel racconto, un punto di riferimento stabile e più facilmente accessibile, che arriva quasi a fornire un senso di familiarità: le due narratrici riferiscono infatti di “non sentirsi abbandonate” proprio perché percepiscono un filo continuo che le connette ai professionisti.

Infine, e non da ultimo, è un senso di libertà che si respira nella parte conclusiva del testo, dove la riplasmazione dei rapporti sociali – ancora intensi, ma a distanza – garantisce alle protagoniste di potersi allontanare indisturbate. Esse possono andare in vacanza “quando e dove” vogliono e il camper stesso viene a rappresentare un mezzo in grado di raggiungere praticamente qualsiasi luogo. L'automezzo,

e Medicina

peraltro, non ha solo una valenza simbolica, ma assume effetti concreti sul benessere della paziente perché può, ad esempio, condurla verso località salutari come il mare, che le “fanno bene”.

E' dunque evidente che, almeno in questa storia, la telemedicina è intervenuta nella vita delle narratrici non in quanto semplice oggetto introdotto in casa, bensì come un dispositivo socio-culturale a tutti gli effetti: un nodo ove si incontrano e si dipartono diverse interrelazioni e vengono così rimodellate. Si trasformano la modalità e la frequenza dei contatti sociali ma, fatto ancor più rilevante, vanno modificandosi percezioni, esperienze ed opportunità fornite alle protagoniste, sino ad agire direttamente sullo stato di salute di Francesca. In questa storia, dunque, emerge come sentirsi costantemente assistiti in caso di necessità, ma nello stesso tempo non essere costretti a continui accessi ospedalieri, abbia consentito una riplasmazione dell'esperienza, in grado di fornire nuove opportunità di benessere e cura.

Riferimenti bibliografici:

- Clarke A. et al., 2003, “Biomedicalization: technoscientific transformations of health, illness, and U.S. Biomedicine”, *Am J Sociol*, 68: 161-194
- Clarke A. et al., 2010, “Biomedicalization: technoscience, health and illness in the US”, Durham: Duke University Press
- Wehling P., 2011, “The ‘technoscientization’ of medicine and its limits: technoscientific identities, biosocialities, and rare disease patient organizations”, *Poiesis Prax.*, 8:67-82

THE CF-ABLE SCORE. A NOVEL CLINICAL PREDICTION RULE FOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

McCarthy C, Dimitrov BD, Meurling IJ, Gunaratnam C, McElvaney NG

Chest 2013; 143(5):1358-64

RIASSUNTO

Scopo dello studio è stato quello di creare un nuovo score prognostico ad alto potere predittivo e di facile utilizzo in Fibrosi Cistica (FC), facendo riferimento a parametri clinici di semplice registrazione nella pratica comune.

Si tratta di uno studio prospettico a singola coorte che ha coinvolto 49 pazienti ("coorte di derivazione") tutti seguiti in un unico centro FC irlandese (centro adulti), nel periodo che va dal 2004 al 2009. Alla fine del 2010 i pazienti sono stati classificati retrospettivamente sulla base dell'outcome positivo o negativo (morte o in lista d'attesa per trapianto polmonare e/o trapianto polmonare). 36/49 soggetti sono stati inseriti nel gruppo con outcome positivo: in questo gruppo il FEV1 medio era 83% pred., con una media di 1,27 esacerbazioni polmonari (necessità di antibiotico ev.) in 3 mesi. 13 soggetti sono stati invece inseriti nel gruppo con outcome negativo (10 dei quali inseriti in lista d'attesa per trapianto e 3 deceduti prima del 2010): in questo gruppo il FEV1 medio era del 40% del pred., con una media di 1,54 esacerbazioni polmonari ogni 3 mesi. Il BMI medio del primo gruppo era di 20,63 Kg/m², mentre nel gruppo con outcome negativo si assestava a 19,6 Kg/m².

Mediante analisi statistiche di regressione e la curva di ROC (receiving operator characteristic), gli autori hanno individuato un cut-off del FEV1 ad inizio studio pari a 52-53% pred., per distinguere i due gruppi di pazienti. Il FEV1 medio dei primi 3 mesi di osservazione si è dimostrato come il miglior indice predittivo in termini di outcome individuale. Tramite un modello di regressione e la curva ROC, che ha considerato i cut-off delle principali variabili osservate (età, BMI, FEV1% pred. medio nei tre mesi precedenti e la frequenza delle esacerbazioni polmonari nei tre mesi precedenti) è stato creato quindi l'ABLE score. Tale score è stato successivamente validato in 370 pazienti (34 soggetti hanno avuto un outcome negativo, di cui 23 deceduti e 11 inseriti in lista di trapianto) raccolti nel registro FC irlandese.

I parametri considerati vengono raccolti ad ogni visita e si ricava un punteggio totale, variabile da 0 a 7 (FEV1 medio negli ultimi 3 mesi < 52.8% pred. = 3.5 punti, se ≥ 52.8% pred. = 0 punti; n° esacerbazioni negli ultimi 3 mesi > 1 = 1.5 punti, se ≤ 1 = 0 punti; BMI < 20.1 Kg/m² = 1 punto, se BMI ≥ 20.1 Kg/m² = 0 punti; età < 24 anni = 1 punto, se ≥ 24 anni = 0 punti). Tra i due gruppi di outcome diverso sussiste una differenza statisticamente significativa dell'ABLE

score, confermata anche dalle curve ROC. All'aumento dello score a valori > 3.5 punti, il rischio di morte o di trapianto aumenta significativamente nei 4 anni successivi: i soggetti che avevano uno score di 3.5, 4.5 o ≥ 5 avevano, rispettivamente un 6.45%, 14.7% e 26% di rischio di morte o trapianto nei 4 anni successivi. Inoltre un aumento di 1 punto, rispetto allo score precedente, aumentava il rischio di outcome negativo dell'81%.

COMMENTO DEL CLINICO

Precedenti studi avevano identificato nel FEV1 < 30% pred. un predittore di mortalità nei due anni successivi e perciò un valido cut-off per l'inserimento dei pazienti in lista d'attesa per il trapianto. Altri avevano sottolineato come fosse piuttosto da considerare il trend della funzionalità polmonare o una combinazione di più dati clinici. Di fatto tutti i vari tentativi di score hanno dimostrato un elevato valore predittivo negativo per la morte in un intervallo di 2-5 anni, ma un basso valore predittivo positivo: non si riescono perciò a identificare coloro che hanno una prognosi sfavorevole.

Gli autori identificano un cut-off di FEV1 pari al 53% pred. come altamente predittivo dell'outcome, che consentirebbe di individuare una popolazione di soggetti ad alto rischio. Non sorprende quindi, che al parametro FEV1 venga assegnato un punteggio nettamente superiore, di 3.5 punti, rispetto a quelli assegnati agli altri 3 parametri considerati (da 1 a 1.5).

Nella Figura 2 viene riportato l'andamento del numero medio delle esacerbazioni polmonari nei 3 mesi precedenti nel periodo di osservazione della coorte di derivazione. Dal grafico emerge che nel gruppo dei pazienti con un buon outcome l'incidenza delle riacutizzazioni si manteneva inferiore durante tutta la durata dello studio; ma è interessante notare come la differenza tra i 2 gruppi di pazienti sembra accentuarsi in particolare all'inizio e nella seconda metà del periodo di osservazione. Ciò potrebbe dare valore all'indice sviluppato in termini di potere predittivo a medio termine (4 anni). Stupisce peraltro che i soggetti siano stati "molto trattati" con antibiotici ev.: considerando tutti i 49 soggetti, il numero medio di esacerbazioni nei 3 mesi precedenti non si riduce ma sotto 1.1 ed è in media tra 1.3 e 1.5 (cicli antibiotici ev. periodici?). Dal punto di vista pratico, è distinguibile il soggetto che ha 2 esacerbazioni rispetto a chi ne ha 1 (all'inizio del periodo di osservazione), ma è altrettanto distinguibile chi ha 1.2 esacerbazioni rispetto a quello che ne ha 1.6?

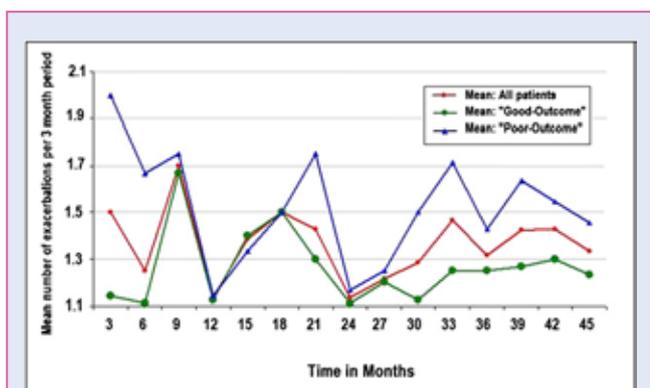


FIGURE 2. Mean number of exacerbations per 3-month period in the derivation cohort. The mean number of exacerbations per 3-month interval in good outcome and poor outcome throughout the initial 4-year period (2004-2007) are shown. The poor-outcome group had a greater number of exacerbations and more clustering.

La coorte di derivazione è stata valutata a partire da un'età media di circa 21 anni. Si tratta sicuramente di una fascia di età a maggior rischio per il declino di funzione polmonare. Ma sono esclusi i pazienti in età adolescenziale ed i pazienti "over 30" anni. Lo score non sembra perciò applicabile in età pediatrica e nei soggetti di età superiore ai 30 anni.

Esistono diversi score predittivi in FC, la maggior parte dei quali si basano su una combinazione di elementi clinici e radiologici, risultando pertanto molto complessi. Uno dei più noti è quello di Liou et al. che tuttavia risulta comunque molto più complicato rispetto a quello proposto dagli autori, in quanto prevede la valutazione di ben 8 parametri (età, FEV1, sesso, Z-score peso per età, sufficienza pancreatica, diabete, colonizzazione batterica, n° riacutizzazioni per anno). Lo score di Liou ha derivato i parametri predittivi da una coorte di 5820 soggetti con FC, inseriti nel registro nord-americano della CF Foundation. Il CF-ABLE utilizza invece solo 4 parametri di facile acquisizione ed il calcolo dello score risulta molto semplice da seguire da parte del clinico.

Il limite principale dello studio ci è parso l'esiguo numero di pazienti presi in considerazione nella coorte di derivazione. Se facciamo riferimento per esempio allo studio di Celli et al. del 2004 nei pazienti con BPCO, nei quali si applica uno score di quattro parametri, il BODE score (scala multidimensionale di dieci punti in cui lo score più alto indica alto rischio di morte), possiamo verificare che la metodologia è sostanzialmente simile (il FEV1 in questo score ha un valore meno predittivo), ma questo studio deriva i parametri predittivi di mortalità da una coorte di 207 pazienti. Inoltre la scelta dei parametri considera che la morbidità e la mortalità sono legati al deterioramento del sistema respiratorio, ma anche parametri di significato prognostico, come la prestazione fisica e lo stato nutrizionale. Infatti il Bode score include oltre al FEV1 ed il BMI, la dispnea e la distanza percorsa durante il test del cammino in 6 minuti. Questi due ultimi parametri riflettono la capacità di prestazione fisica, che risente del grado di ostruzione bronchiale ma anche dell'efficienza del sistema cardio-circolatorio e dei muscoli scheletrici.

La ricerca clinica ha messo in evidenza anche nella FC il significato prognostico della prestazione fisica e dello stato

nutrizionale, ma anche della presenza o meno di alcuni patogeni nelle vie aeree, dei disturbi del metabolismo del glucosio e della ipercapnia. Nella nostra attività quotidiana in genere consideriamo tutti questi elementi clinici per la decisione sul timing del trapianto.

Riferimenti bibliografici

- Kerem E, Reisman J, Corey M et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187-91
- 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
- Liou TG, Adler FR, FitzSimmonds SC et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153:345-52
- Celli B, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-12

Rosaria Casciaro, Federico Cresta, Genova
(casciaroros@libero.it)

COMMENTO DEL METODOLOGO

La ricerca di una "formula magica" che permetta di predire in anticipo l'esito di una malattia ha sempre appassionato clinici e metodologi. La fibrosi cistica non sfugge a questa ricerca; per molti anni è stato utilizzato un modello di sopravvivenza basato sul solo valore di FEV1. Nel 2001 Liou et al. hanno pubblicato un modello statistico di sopravvivenza a 5 anni, creato e convalidato sui dati del Registro della US CF Foundation (1). Il modello, costruito con tecniche di analisi multivariata, ha identificato 8 caratteristiche della malattia che insieme possono prevedere con discreta precisione, per ogni singolo paziente, la probabilità di sopravvivenza nei 5 anni successivi. Queste variabili sono età, FEV1%, sesso, peso per età (z-score), sufficienza pancreatica, diabete mellito, infezione da *Staphylococcus aureus* e da *Burkholderia cepacia*, numero annuo di esacerbazioni polmonari.

Una ricerca italiana (2) ha valutato la validità del modello di Liou per predire la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti CF in regolare follow-up presso i Centri CF italiani nel periodo 2003-2008, proponendo anche un nuovo modello basato sui dati della stessa popolazione CF.

Lo score CF-ABLE propone un nuovo modello per stimare la prognosi dei pazienti CF. Il risultato è una semplice formula che addizionando i valori (0 o 1) di 4 sole variabili permette di calcolare uno score da zero a 7 che predice una prognosi tanto peggiore quanto più il suo valore è elevato.

La grande semplificazione e dunque la facile fruibilità dello score è l'esito di una complicatissima analisi statistica: interpolazione di funzioni per descrivere l'andamento del FEV1 nel tempo, ROC analysis per dicotomizzare le variabili continue, regressione logistica multipla per ricavare l'equazione di previsione del "poor outcome", ecc. Il rigore nel metodo e la successiva semplificazione dei risultati forniscono all'utente uno strumento di facile impiego.

Suscita qualche perplessità il fatto che dietro questo impianto metodologico sofisticato ci sia un “derivation sample” (il campione di pazienti dai quali è ricavata la regola predittiva) di soli 49 soggetti! Il validation sample invece (tratto da dati di registro) è un po’ più corposo (370 pazienti). Basti pensare che Liou impiegò i dati di circa 5000 pazienti per la sua “prediction rule”.

A dispetto della presentazione un po’ trionfalistica della bontà del modello (area under ROC = 0,82, che è un ottimo valore), si consideri la seguente tabella, che mostra delle statistiche più familiari al lettore meno attrezzato: sensibilità e specificità del test per due differenti cut-off. I dati sono ricavati dall’appendice all’articolo. Si consiglia di guardare con attenzione i valori di sensibilità e specificità qui riportati, con i loro intervalli di confidenza.

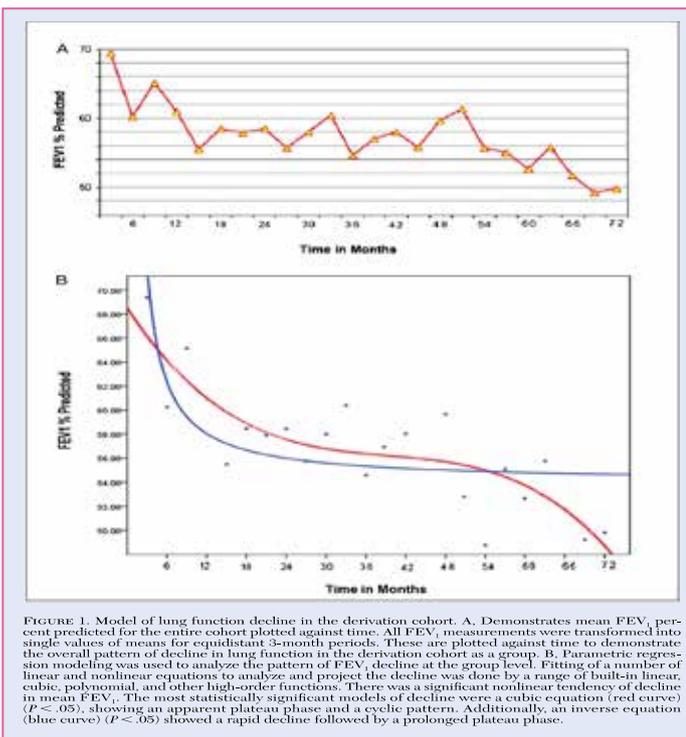
“derivation sample”

| | dead or transplant | alive | TOT | | | | |
|-----------------------|--------------------|-------|-----|-------------|------|--------|-------------------------|
| high risk (5,1-7,0) | 6 | 3 | 9 | cut off = 2 | sens | 92,30% | IC 95% da 75,4% a 99,8% |
| medium risk (2,1-5,0) | 6 | 8 | 14 | | spec | 69,40% | IC 95% da 54,9% a 83,6% |
| low risk (0,0-2,0) | 1 | 25 | 26 | cut off = 5 | sens | 46,20% | IC 95% da 19,3% a 68,4% |
| TOT | 13 | 36 | 49 | | spec | 91,70% | IC 95% da 81,4% a 98,2% |

“validation sample”

| | dead or transplant | alive | TOT | | | | |
|-----------------------|--------------------|-------|-----|-------------|------|--------|-------------------------|
| high risk (5,1-7,0) | 16 | 56 | 72 | cut off = 2 | sens | 97,10% | IC 95% da 89,8% a 99,9% |
| medium risk (2,1-5,0) | 17 | 89 | 106 | | spec | 43,20% | IC 95% da 37,9% a 48,5% |
| low risk (0,0-2,0) | 1 | 191 | 192 | cut off = 5 | sens | 47,10% | IC 95% da 29,8% a 62,1% |
| TOT | 34 | 336 | 370 | | spec | 83,30% | IC 95% da 79,3% a 87,3% |

Come la tabella mostra, con un cut-off dello score pari a 2 punti, si è estremamente sensibili nel predire il poor outcome (bassissimo numero di falsi negativi) ma assai poco specifici (molti falsi positivi cui verrà erroneamente predetto un esito infausto). A una soglia di 5 accade il contrario: l’alta specificità fa sì che vi siano poche previsioni infauste errate, ma in compenso la caduta della sensibilità porta troppo spesso a essere ingiustamente tranquilli sulla prognosi (che invece sarà negativa).



Anche la visione della figura 1B dell’articolo non può non lasciare dubbiosi: veramente quella nuvola di punti è interpolabile con le due curve disegnate? Dal punto di vista metodologico andrebbe compresa l’affidabilità di certi modelli. L’occhio non vede queste cadute e credo si possa essere diffidenti, ogniquale volta una cosa non visibile a occhio sia invece “rivelata” dall’analisi statistica. Anche il significato clinico delle curve appare poco credibile. Da un lato un plateau e poi una caduta verticale, dall’altro una caduta verticale e poi un plateau. Queste modellizzazioni del declino del FEV1 andrebbero dunque riviste con un numero adeguato di soggetti.

APPENDICE – GLOSSARIO

Vero positivo - un risultato corretto di un test diagnostico, tale per cui un soggetto affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Falso positivo - un risultato errato di un test diagnostico, tale per cui un soggetto non affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Vero negativo - un risultato corretto di un test diagnostico, tale per cui un soggetto non affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato negativo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Falso negativo - un risultato errato di un test diagnostico, tale per cui un soggetto affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato negativo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Sensibilità di un test diagnostico indica la frequenza con cui quel test dà un risultato positivo nei soggetti con la malattia indagata. Un test molto sensibile risulterà positivo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (dunque, bassa proporzione di falsa negatività); un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (alta proporzione di falsa negatività).

Specificità di un test diagnostico indica la frequenza con cui quel test dà un risultato negativo nei soggetti senza la malattia indagata. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente assente (dunque, bassa proporzione di falsa positività); un test poco specifico risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente assente (alta proporzione di falsa positività).

Valore predittivo negativo Indica la probabilità che, dato un soggetto con un test diagnostico dall'esito negativo, risulti corretta l'attribuzione di quel soggetto alla categoria dei non affetti da una certa malattia. Da non confondere con la specificità.

Valore predittivo positivo Indica la probabilità che, dato un soggetto con un test diagnostico dall'esito positivo, risulti corretta l'attribuzione di quel soggetto alla categoria degli affetti da una certa malattia. Da non confondere con la sensibilità.

Curva ROC. E' un grafico che permette di individuare in un piano cartesiano una serie di punti, ognuno dei quali corrisponde a una soglia del test. L'ascissa è costituita dal valore 1-specificità (proporzione di falsi positivi); l'ordinata dalla sensibilità (proporzione di veri positivi).

L'analisi ROC permette di individuare il miglior cut-off di un test; l'area sotto la curva ROC è un indice di validità diagnostica del test.

Riferimenti bibliografici:

1. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year Survivorship model of Cystic Fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001 Feb 15;153(4):345-52
2. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci I, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, Lucidi V, Montemitro E, Raia V, Magazzù G, Vieni G, Quattrucci S, Ferrazza A, Gagliardini R, Cirilli N, Salvatore D, Colombo C. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012;11:24-29

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



INSULINA E IPOGLICEMIZZANTI ORALI NEL MANAGEMENT DEL DIABETE FC-CORRELATO

Il diabete mellito correlato alla fibrosi cistica (CFRD) si può manifestare già a partire dalla seconda decade di vita. La sua prevalenza aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo il 30-40% nella quarta decade, il 40-50% in tutti gli adulti. Sue conseguenze negative includono il catabolismo metabolico, una perdita di peso, infezioni respiratorie più frequenti e più severe, complicanze microvascolari e riduzione dell'aspettativa di vita.

La Cystic Fibrosis Foundation raccomanda nei pazienti con CFRD la terapia insulinica come terapia di scelta, basandosi sull'osservazione del deficit insulinico progressivo che si instaura nel tempo in tali pazienti. Tuttavia il deficit insulinico raramente è assoluto, tant'è vero che la chetoacidosi diabetica è una complicanza non comune nei pazienti FC (al contrario di quanto avviene nei bambini con il classico diabete di tipo I), e, oltre al deficit relativo di insulina nei pazienti con CFRD, è stata documentata un'aumentata insulin-resistenza. Questi dati hanno suggerito un ruolo terapeutico potenziale sia di farmaci ipoglicemizzanti orali, che stimolano il rilascio d'insulina dalle cellule pancreatiche, sia di quelli che aumentano la sensibilità periferica all'azione dell'insulina nei pazienti con CFRD.

L'obiettivo di una recente revisione sistematica è stato quello di stabilire e comparare l'efficacia clinica di diversi regimi terapeutici con farmaci ipoglicemizzanti nel management del CFRD in relazione a controllo glicometabolico, funzionalità polmonare e parametri nutrizionali (outcome primari). Su 19 studi identificati 3 sono stati inclusi nella revisione sistematica (Grover 2008, Moran 2001 e 2009). Gli altri, non randomizzati, sono stati esclusi, uno (Minicucci 2008) è stato escluso in quanto arruolava pazienti con intolleranza glucidica e non diabete. Due dei trial inclusi sono di tipo cross-over (Grover 2008 e Moran 2001), il terzo ha un disegno parallelo (Moran 2009). Il numero di partecipanti è stato 7 nel trial di Moran 2001, 19 in quello di Grover 2008, 74 in quello di Moran 2009, che è multicentrico. Si tratta di pazienti clinicamente stabili, la percentuale di persi al follow-up è stata variabile da 0% (Moran 2001) a 27% (Moran 2009). I due trial di Moran del 2001 e 2009 hanno comparato l'azione dell'insulina rapida sottocute (durata d'azione 2-4 ore) con quella della repaglinide, farmaco che riduce con rapidità i livelli di glicemia poiché stimola la secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche. In entrambi i trial è stato utilizzato un terzo braccio dello studio (placebo). Nel trial del 2001 la dose di insulina rapida (**lispro**, nome commerciale *Humalog*[®]) utilizzata è stata di 0.1 U/Kg, quella di **repaglinide** di 1 mg, somministrati entrambi

10 minuti prima dei pasti. È stata valutata la variazione dei livelli di glicemia e insulinemia nelle 5 ore successive ad un'unica somministrazione. Questo trial è stato precursore di quello del 2009, in cui è stata comparata l'insulina rapida **aspart** (*Novorapid*[®]) alla dose di 0.5 U/15 grammi di carboidrati e la **repaglinide** a dose più alta (2 mg), somministrate prima dei 3 pasti principali per un totale di 12 mesi. In quest'ultimo studio la dose di repaglinide è stata successivamente ridotta nel 17% dei partecipanti a causa di ipoglicemia. Il trial di Grover ha comparato l'insulina **glargine** (*Lantus*[®]), ad azione lenta (24 ore), con l'**insulina NPH** (*Apidra*[®]), ad azione intermedia, in quanto contiene una sostanza (protamina) che ne rallenta l'azione, in modo che il picco si ha dopo 6-8 ore e la durata complessiva d'azione raggiunge le 12-15 ore. Entrambe le insuline sono state somministrate la sera prima di andare a letto per un totale di 12 settimane. Di seguito i risultati riportati nella revisione sistematica.

a) *Insulina vs placebo* (Moran 2001 e 2009)

OUTCOME PRIMARI

Controllo glicometabolico: nei pazienti con CFRD l'insulina lispro sembra avere un'azione significativamente superiore rispetto alla repaglinide nel ridurre le escursioni glicemiche e i picchi iperglicemici post-prandiali ($p < 0.05$ dopo 2 e 5 ore dal pasto). Nel successivo trial (2009) Moran e collaboratori non riportano dati specifici su tale parametro, si limitano a dire che non sono state osservate differenze significative nelle variazioni glicemiche post-prandiali fra i pazienti dei 3 bracci dello studio. Alle dosi utilizzate nessuno dei 2 farmaci ha modificato significativamente il picco e i livelli di insulinemia nelle 2 ore successive rispetto ai valori basali (Moran 2001).

Funzionalità polmonare: nel trial di Moran del 2009 fra gruppo insulina e gruppo placebo nessuna differenza significativa è stata riscontrata nella variazione dei valori di FEV₁ rispetto ai basali a 12 mesi.

Stato nutrizionale: nel trial di Moran del 2009 si rileva come nei 12 mesi precedenti lo studio si è verificata una deflessione dei valori di BMI nei pazienti di tutti e 3 i gruppi. Dopo i 12 mesi di trattamento si è registrato nel gruppo insulina un'inversione di questo trend, con un aumento del BMI rispetto al basale di 0.39 kg/m², mentre nel gruppo placebo non è stata osservata alcuna variazione rispetto ai valori di partenza (-0.02). Tale differenza però non è statisticamente significativa (0.41 kg/m² [95% CI -5.67 - 6.87]; $p=0.45$).

OUTCOME SECONDARI

Nel trial di Moran del 2009 nessuna differenza significativa fra gruppo insulina e gruppo placebo è stata riportata circa il numero di episodi infettivi acuti e la qualità di vita rilevata attraverso appositi questionari nei 12 mesi di trattamento.

EFFETTI AVVERSI/COMPLICANZE

Complessivamente nessuna differenza significativa nella frequenza di ipoglicemie è stata rilevata fra gruppo insulina e gruppo placebo.

b) Repaglinide vs placebo (Moran 2009)

OUTCOME PRIMARI

Controllo glicometabolico: nessuna differenza significativa rilevata tra i due gruppi relativamente alle escursioni glicemiche post-prandiali.

Funzionalità polmonare: fra gruppo repaglinide e gruppo placebo nessuna differenza significativa è stata evidenziata nella variazione dei valori di FEV₁ rispetto ai basali dopo 12 mesi.

Stato nutrizionale: i pazienti del gruppo repaglinide hanno mostrato inizialmente un aumento significativo dei valori di BMI rispetto al basale (+0.53 +/- 0.19 kg/m²; p=0.01), ma tale effetto non si è mantenuto dopo i 6 mesi, allorquando si è manifestata una riduzione di peso e quindi di BMI. Pertanto dopo 12 mesi di trattamento la variazione di BMI dal basale in tale gruppo è di solo +0.15 kg/m², differenza non statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo (0.41 [95% CI -0.47 – 0.81]).

OUTCOME SECONDARI

Nessuna differenza fra gruppo repaglinide e gruppo placebo è stata riportata circa il numero di episodi infettivi acuti e la qualità di vita nei 12 mesi di trattamento.

EFFETTI AVVERSI/COMPLICANZE

Complessivamente nessuna differenza significativa nella frequenza di ipoglicemie è stata rilevata fra gruppo repaglinide e gruppo placebo nei primi 3 mesi del trial, poi la valutazione non è stata più fatta.

c) Insulina vs repaglinide (Moran 2009)

OUTCOME PRIMARI

Controllo glicometabolico: come detto, nel trial di Moran non sono state osservate differenze significative nelle variazioni glicemiche post-prandiali fra i pazienti dei due gruppi.

Funzionalità polmonare: fra i due gruppi nessuna differenza significativa è stata riscontrata nella variazione dei valori di FEV₁ rispetto ai basali dopo 12 mesi.

Stato nutrizionale: dopo i 12 mesi di trattamento nessuna differenza significativa è stata evidenziata relativamente alla

variazione dei valori di BMI rispetto al valore basale fra gruppo insulina e gruppo repaglinide (differenza media 0.24 kg/m² [95% CI 0.34 - 0.82]). C'è da mettere in evidenza come nel trial di Moran viene presa in considerazione, nell'analisi statistica, anche la variazione del BMI nei 12 mesi precedenti l'inizio della terapia oltre che nei 12 mesi successivi. Solo l'insulina dopo 12 mesi di trattamento determina un aumento significativo del BMI rispetto ai 12 mesi precedenti (p=0.02), ma non la repaglinide. Nella revisione sistematica, non essendo stati valutati i 12 mesi precedenti l'inizio della terapia, le differenze fra i due gruppi si sono appianate.

OUTCOME SECONDARI

Nessuna differenza significativa fra gruppo insulina e gruppo repaglinide è stata riportata circa il numero di episodi infettivi acuti e la qualità di vita dopo 12 mesi di trattamento.

EFFETTI AVVERSI/COMPLICANZE

Complessivamente nessuna differenza significativa nella frequenza di ipoglicemie è stata rilevata fra gruppo insulina e gruppo repaglinide nei primi 3 mesi del trial, poi la valutazione non è stata più fatta.

d) Insulina NPH vs insulina glargine

Il confronto fra un'insulina intermedia (NPH) e la glargine (lenta) è stato fatto nel trial di Grover del 2008. Si tratta di uno studio cross-over in cui i due regimi di trattamento, della durata di 12 settimane ciascuno, sono stati intervallati da un periodo di washout di 12 settimane.

OUTCOME PRIMARI

Controllo glicometabolico: durante il trattamento con glargine i pazienti hanno manifestato una significativa riduzione dei valori glicemici a digiuno rispetto ai valori basali registrati prima dell'inizio del trattamento (p=0.03), anche se si tratta di una riduzione media di soli 2 mg/dl di glicemia. Nei pazienti trattati con NPH tale variazione non è stata invece significativa. Le differenze dai valori basali non erano significative relativamente alle glicemia post-prandiali (2 ore dopo pasto) e ai valori di emoglobina glicata in nessuno dei due gruppi. Nella revisione sistematica dal confronto fra i pazienti dei due gruppi non è emersa nessuna differenza significativa relativamente ai valori delle glicemie a digiuno (pre-prandiale) e post-prandiali (2 ore dopo il pasto) monitorati durante le 12 settimane di trattamento.

Funzionalità polmonare: non valutata nel trial

Stato nutrizionale: viene rilevato nel gruppo NPH un aumento medio del peso di 0.2 kg rispetto al basale, mentre nel gruppo glargine l'aumento è superiore (1.2 kg); tale differenza non è comunque statisticamente significativa (- 1 kg [95% CI -2.39 – 0.39]). Grover et al. hanno anche confrontato nei due gruppi la percentuale di massa grassa e massa magra, non riscontrando differenze significative.

OUT SECONDARI

Nel breve periodo di studio nessuna differenza significativa

fra i due gruppi è stata riportata circa il numero di episodi infettivi acuti e la qualità di vita. Tutti i pazienti dopo il completamento dello studio hanno optato per proseguire il trattamento con glargine.

EFFETTI AVVERSI/COMPLICANZE

Nessuna differenza significativa nella frequenza di ipoglicemie è stata rilevata fra i gruppi nel corso del trial.

Conclusioni

Attualmente non esiste una significativa e definitiva evidenza che l'insulina rapida, quella long-acting (intermedia o lenta) e gli ipoglicemizzanti orali abbiano un vantaggio l'uno rispetto all'altro nel controllo dell'iperglicemia o nella modifica degli outcome clinici dei pazienti con CFRD. Viene dimostrata la possibilità, nei pazienti con CFRD e iperglicemia a digiuno, di ottenere una riduzione media di 2 mg/dl dei valori glicemici con l'insulina glargine, ma non è stato dimostrato nessun vantaggio terapeutico nel trattare tali pazienti con glargine piuttosto che con NPH. Nel sottogruppo di pazienti con CFRD e normale glicemia a digiuno nessuna conclusione può esser fatta circa l'ottimale regime terapeutico, sebbene le linee guida suggeriscano di trattare questo sottogruppo di pazienti solo ai pasti con insulina rapida.

Il numero di pazienti inclusi negli studi è molto basso, quindi la loro potenza non è sufficiente per poter identificare differenze significative su outcome clinici importanti come i parametri spirometrici, e questo è un loro notevole limite. Inoltre le tante differenze tra gli studi inclusi nella revisione non hanno permesso di eseguire un pool dei dati tale da migliorare la qualità dell'analisi statistica.

Studi con maggiore casistica e con adeguata potenza, multicentrici e randomizzati sono necessari per stabilire

meglio l'efficacia clinica delle diverse opzioni di trattamento nel controllo del CFRD e il loro impatto su outcome clinici quali funzionalità respiratoria (FEV_1), stato nutrizionale (BMI), mortalità, riacutizzazioni infettive respiratorie, accessi in ospedale, metabolismo osseo. Di particolare interesse e meritevole di studi ad hoc è il confronto fra insuline short-acting e long-acting, il potenziale utilizzo di insuline long-acting nel migliorare il controllo glicemico nei pazienti con CFRD e iperglicemia a digiuno (questo potrebbe essere dimostrato in futuri studi con l'uso di microinfusori di insulina), l'uso di insuline long-acting (vs osservazione) nel management di pazienti FC con uno stato pre-diabetico, l'efficacia degli ipoglicemizzanti orali come alternativa all'insulina o come adiuvanti a questa e il potenziale ruolo anti-infiammatorio di quelli capaci di incrementare l'insulino-sensibilità periferica. Tra gli studi in corso un trial multicentrico randomizzato ha lo scopo di confrontare il trattamento con insulina rapida e repaglinide utilizzando come endpoint primario i valori di emoglobina glicata a 24 mesi, come endpoint secondari le variazioni di FEV_1 e BMI nello stesso periodo (1).

G. Vieni

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

Riferimenti bibliografici:

1. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Kronfeld K, Honer M, Holl RW; CFRD Study group. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr* 2014;14:70
2. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 26; 7:CD004730. doi: 10.1002/14651858.CD004730

X Meeting della SIFC – Milano, 9-10 Maggio 2014

Il Meeting della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC), tenutosi quest'anno a Milano il 9 e 10 Maggio, come di consueto, è un appuntamento fisso per gruppi e commissioni che colgono l'occasione per fare una sintesi dell'attività svolta nell'anno precedente e per progettare nuove attività. La caratteristica di tutti i gruppi di lavoro e commissioni della SIFC è la multidisciplinarietà e la multi professionalità.

Segnali importanti che rendono conto della produttività e della partecipazione, in termini scientifici, in questa piccola società scientifica sono l'alto numero di progetti conclusi, in progress e in preparazione, l'interazione tra gruppi e con altre società scientifiche (progetti congiunti) e l'elevata presenza dei soci al meeting.

Tutti i contenuti delle progettualità da parte di gruppi/commissioni SIFC, nonché i recapiti dei coordinatori, possono essere consultati sul sito web (www.sifc.it). Quest'anno le novità sostanziali consistono nella scissione della commissione ricerca clinica in 2 nuove commissioni (ricerca clinica e ricerca di base) e nell'investimento formativo tramite un corso residenziale e un sito web da utilizzare come piattaforma per FAD.

- Tra le più rilevanti progettualità vale la pena menzionare:
- per la Commissione Formazione il lancio di strumenti formativi web-based interattivi (Podcast e Webinar)
- per la Commissione Sito Web la ristrutturazione del sito web SIFC
- per la Commissione Ricerca Clinica l'avvio di un corso residenziale per migliorare la gestione dei trial clinici
- per la Commissione Ricerca di Base la costruzione di una metodologia condivisa di approccio ai percorsi traslazionali della ricerca
- per la Commissione Adulti la ricognizione della situazione italiana in relazione ai nuovi Standard di cura europei e la produzione di standard italiani
- per la Commissione Trapianti le iniziative formative a distanza, la stesura di documenti condivisi sul trattamento delle infezioni e l'immuno-soppressione, la creazione di un network
- per la Commissione Accreditamento la creazione di strumenti per condividere le migliori pratiche cliniche in Italia e diffondere la cultura del miglioramento della qualità
- per la Commissione Terapia Domiciliare l'impegno a garantire pari diritti su tutto il territorio nazionale per la dispensazione dei farmaci e la somministrazione delle terapie antibiotiche in vena a domicilio, e la stesura di protocolli per l'uso diffuso e sistematico di farmaci off-label
- per il Gruppo Assistenti Sociali la predisposizione di un documento condiviso con l'INPS sull'accertamento degli stati invalidanti, l'accordo con il MIUR per favorire l'integrazione dei bambini e dei ragazzi FC nelle scuole, lo studio multicentrico su genitori e lavoro
- per il Gruppo Dietisti uno studio osservazionale su stato nutrizionale e stile di vita in pazienti FC e CFRD e uno studio sullo stato nutrizionale finalizzato alla stesura di un protocollo di intervento
- per il Gruppo Fisioterapisti 4 progetti di ricerca e stesura di protocolli per la fisioterapia respiratoria
- per il Gruppo Infermieri stesura di documenti per uniformare le pratiche assistenziali
- per il Gruppo Genetisti 6 studi multicentrici in corso prevalentemente focalizzati sulla correlazione genotipo-fenotipo, raccolta e pubblicazione della distribuzione di frequenza della mutazioni nelle regioni italiane, partecipazione al bando Horizon 2020
- per il Gruppo Microbiologi avvio programma nazionale di VEQ e stesura manuale di accreditamento tra pari
- per il Gruppo Radiologi la stesura di un protocollo condiviso per la TC polmone e validazione del referto strutturato, protocollo condiviso per RM polmone
- per il Gruppo Psicologi avvio studio multicentrico su ansia e depressione nel post-trapianto, influenza della relazione precoce madre-bambino sugli aspetti nutrizionali
- per il Gruppo Aderenza lo studio dei fattori favorenti/ostacolanti l'aderenza alle cure/fisioterapia e l'individuazione di strumenti per aumentare l'aderenza
- per il Gruppo ORL la standardizzazione radiologica e clinica ORL dei pazienti FC, uno studio multicentrico su nuovi metodi per il lavaggio nasale

- per il Gruppo Screening Neonatale la preparazione di materiale informativo per i genitori di neonati positivi all’NBS, 3 progetti multicentrici
- per il Gruppo Infiammazione la verifica dei marcatori clinici dell’infiammazione in pazienti FC e la creazione di un network per studi clinici di marcatori dell’infiammazione
- per il Gruppo Test del Portatore il coinvolgimento di altre Società Scientifiche con l’intento di condividere e diffondere il documento prodotto lo scorso anno
- per il Gruppo Test del Sudore l’avvio del programma di VEQ nazionale, la revisione delle raccomandazioni italiane, un progetto di ricerca sui valori di riferimento del test del sudore nella popolazione adulta
- per il Gruppo Gestione delle Reazioni Allergiche agli Antibiotici l’elaborazione di un documento sulla gestione delle reazioni allergiche agli antibiotici
- per il Gruppo IPaCOR la preparazione di un catalogo tematico ed alfabetico e di un glossario di 800 outcomes usati negli studi clinici in FC, un progetto di ricerca di fase IV sull’utilizzo degli antibiotici in colonizzazione cronica da PA

A cura di Natalia Cirilli, Segretario della SIFC
(natalia.cirilli@ospedaliriuniti.marche.it)

a cura di: D. Salvatore



<http://www.cfsmackdown.com/>



CF SMACKDOWN
END CYSTIC FIBROSIS THIS DECADE

HOME UPDATES GRANTS RESEARCH HEROES **ABOUT** DONATE

GIVE TO THE SMACKDOWN
and leverage a 100% match.

DONATE

GET UPDATES:

Name *

The CF Smackdown Is A Growing Team Dedicated To
Ending CF This Decade.

The Smackdown was launched by one family, but it is not about one family. It is about every family affected by this disease, and we're all better off standing up against CF together. And doing something.

That's what the CF Smackdown is about. Patients, families, groups, companies, organizations, heroes- standing up, and doing something to help win this fight.

As an example, the founding members of the Smackdown are parents of a child diagnosed with a form of CF. Their

Search

CATEGORIES

The Smackdown Becomes a
CF Milestone Donor
2 MONTHS AGO

The Case for "Mild" Cystic
Fibrosis Mutations, and a
Preventative Approach to

Cfsmackdown è un sito che è stato lanciato da una famiglia, ma che non riguarda una sola famiglia. Riguarda tutte le famiglie colpite da questa malattia, e non solo loro. I pazienti, le famiglie, le aziende, le organizzazioni, gli "eroi" della FC. Può riguardare chiunque voglia fare qualcosa per contribuire a vincere la battaglia contro la FC. Può essere utile, sotto il titolo Research, un'ampia raccolta di documenti di vario genere, scientifici e divulgativi.

<http://www.europeanlung.org/it/malattie-polmonari-e-altre-informazioni/malattie-polmonari/fibrosi-cistica>

ITALIANO

ELF EUROPEAN LUNG FOUNDATION

Cerca

Home Chi siamo Malattie polmonari e altre informazioni Progetti e ricerca Dà il tuo contributo Notizie ed eventi Contatti

Malattie polmonari Fattori di rischio Fogli informativi Viaggiare in aereo

Cerca associazioni di pazienti nel tuo Paese

UFFICIO STAMPA
+44 114 267 2876
press@europeanlung.org

Questo lavoro della European Lung Foundation è pubblicato con licenza Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License.

FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica (FC) è una patologia congenita diffusa maggiormente tra i bambini e i giovani adulti bianchi, ma che tuttavia può essere riscontrata in individui di ogni etnia.

In passato, si riteneva che questa patologia colpisse solo polmoni e apparato digerente, mentre oggi si sa che colpisce la maggior parte degli organi.

Grazie ai miglioramenti nella diagnosi e nell'assistenza, la speranza di vita dei soggetti colpiti sta progressivamente aumentando, incrementando così il numero di adulti con tale patologia. Secondo un recente campionamento statistico della popolazione dell'Unione Europea (UE), il 47% di pazienti con FC sono di età superiore ai 18 anni. Tuttavia, solo il 5% supera i 40 anni.

- + SINTOMATOLOGIA
- + CAUSE
- + PREVENZIONE
- + DIAGNOSI E TRATTAMENTO
- + IMPATTO
- + AREE DI AZIONE

▲ Malattie polmonari

- Asma infantile
- Asma negli adulti
- Bronchiectasie
- BPCO
- Cancro al polmone
- Disturbi respiratori nel sonno
- Fibrosi cistica
- Infezioni acute del tratto respiratorio inferiore
- Interstiziopatie polmonari
- Malattie polmonari nei bambini

La European Lung Foundation (ELF) è stata fondata dalla European Respiratory Society (ERS) nel 2000 allo scopo di riunire professionisti del settore, pazienti e pubblico per migliorare la salute respiratoria. Non offre particolari contributi dal punto di vista scientifico, ma può essere un riferimento per scopo educativo e divulgativo.



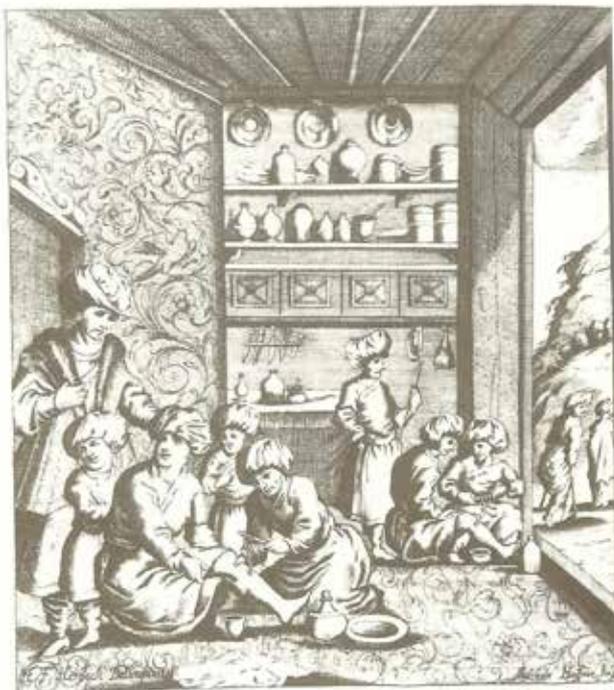
L'IMMORTALITA' DEL CORPO E DELL'ANIMA (PARTE I)

L'immortalità del corpo nasce con la comparsa della medicina. È come se all'idea del curare fosse connaturata quella di portare il corpo fino alla sua perfezione e, in estrema analisi, al recupero di ciò che è già morto. Il mito dell'immortalità nasce all'epoca sumero-babilonese. Già nella saga di Gilgame compare un serpente che ruba all'eroe l'erba dell'immortalità, condannando da quel momento in poi gli uomini a morire. Gilgame non se ne ciba immediatamente ma decide di riportarla a Uruk in Mesopotamia, di cui è re: «li la darò da mangiare ai vecchi. Il suo nome sarà "I vecchi sono di nuovo giovani"; infine, ne mangerò io stesso e riavrò la perdita gioventù». Ma ciò non avverrà perché, fermatosi presso un pozzo d'acqua fresca, il serpente, sentita la fragranza del fiore «uscì dall'acqua e lo ghermì, e subito si spogliò della pelle e ritornò nel pozzo» (*L'epopea di Gilgame*, a cura di N.K. Sandars, Milano, Adelphi Edizioni, 1986, pp. 149-150). Gilgame è l'archetipo dell'eroe che rivoluziona il modo di pensare del gruppo, o, che, dal punto di vista psicologico, cerca di diventare un'altra persona. La scoperta di come arrivare all'immortalità è un discorso archetipico ed è connaturata alla figura dell'eroe, come scrive lo storico delle religioni Joseph Campbell: «Di solito l'avventura dell'eroe comincia quando qualcuno viene privato di qualcosa o con la sensazione che qualcosa manchi alle esperienze consentite ai membri della sua società. Allora l'eroe intraprende una serie di avventure straordinarie, o per ritrovare ciò

che è andato perso, o per scoprire un certo elisir di vita. Di solito si tratta di un percorso circolare di andata e ritorno» (*Il potere del mito*, Parma, Guanda, 1990, p. 155; il testo sottolineato è mio).

Il legame dei serpenti con il mondo dei morti, la resurrezione e quindi l'immortalità dell'uomo è un motivo folklorico diffuso e ben testimoniato nel mito greco. E soprattutto con le peripezie di Asclepio (Esculapio presso i Latini), del quale si dice che era un medico così straordinario che non gli bastava alleviare i dolori umani, ma voleva anche riportare in vita i morti. Racconta Igino di Asclepio (*Astronomia*, II, 14, 5, in *Il mito greco*, Milano, Arnoldo Mondadori Editore, 2009, vol. I, p. 808): «Ecco il motivo per cui, secondo alcuni, tiene un serpente: quando fu costretto a resuscitare Glaucò, imprigionato in un luogo segreto, egli teneva in mano un bastone e mentre pensava a che cosa fare, si dice che un serpente si avvolse intorno al bastone. Allora Esculapio, irato, lo uccise, colpendolo molte volte col bastone mentre stava tentando di fuggire. Poi sopraggiunse un altro serpente, con in bocca un'erba che applicò al capo dell'altro: dopo di ciò, entrambi fuggirono via da quel luogo. Esculapio usò quella stessa erba e riportò in vita Glaucò: questo è il motivo, dicono, per cui il serpente è protetto da Esculapio e compare tra le stelle. In seguito a quest'abitudine, i suoi discendenti trasmisero il principio che i medici facessero uso dei serpenti».

Benché il serpente sia un simbolo di rinascita e la fertilità per il cambio della pelle, nonché di conoscenza (si pensi ad Adamo ed Eva), secondo alcuni autori, sia il bastone di Asclepio, con un serpente attorcigliato, sia il caduceo di Hermes, con due serpenti, deriverebbero dall'antico metodo, di estrazione dai tessuti sottocutanei della femmina adulta di *Dracunculus medinensis* (elminta diffuso in molte regioni rurali dell'Africa e del Medio Oriente) per arrotolamento su un bastoncino; l'operazione, che poteva durare giorni, doveva essere eseguita da medici molto esperti, perché il verme non si rompesse durante l'estrazione [Cfr. S. Cairncross, R. Muller, N. Zagaria, *Dracunculiasis (Guinea Worm Disease) and the Eradication Initiative*, "Clinical Microbiology Reviews", vol. 15, pp. 223-246, 2002]. La dracunculiasi è «una filariosi cutanea che imperversava nel Medioevo, soprattutto in Arabia, probabilmente intorno alla città di Medina, come ci racconta Avicenna, e per questo il suo agente venne chiamato vena medinensis in Egitto e in altri luoghi» (G. Penso, *La medicina medioevale*, Ciba-Geigy Edizioni, 1991, p. 347). Il primo a parlarne fu Razeo (Abù Bakr Muhammed ibn Zakarià el-Rahzi), medico del Chorosan (865-925) nell'opera denominata in lingua latina *Continens*, ovvero un libro che conteneva tutto, data la sua natura enciclopedica: «Questa malattia si riscontra negli organismi calidis et squallidis e nelle membra in cui c'è poca umidità. Più frequentemente, si riscontra nelle gambe, sebbene possa manifestarsi anche in altre



parti. Il luogo colpito, dapprima si gonfia leggermente e dà fastidio, poi su di esso si forma una vescica dalla quale, più tardi la vena (la filaria) uscirà. Quando comincia ad uscire, si avvolga, allora, intorno ad un bastoncino di piombo che si lascia pendere sul posto: per il suo peso, il bastoncino farà uscire a poco a poco la vena che, gradualmente, si avvolgerà al bastoncino legandovela. Se la parte uscita sarà molto lunga – questa filaria può sorpassare il metro di lunghezza (nota dell'A.) – la si tagli, avvolgendo sul bastoncino di piombo soltanto il moncone. Fate attenzione a che il moncone non si contragga e rientri nella carne, perché ne deriverebbe una postema purulenta, un'ulcera maligna» (G. Penso, loc. cit.). La tecnica di Razeo è raffigurata in una incisione di A. F. Herbach nell'opera di G. H. Velsch (*Exercitatio de vena medinensis, Augusta Vindelicorum*) del 1674, nella quale si assiste alla estrazione della filaria dalle gambe di due pazienti in una bottega di chirurgo persiano.

È invece Apollodoro a raccontarci della fine di Asclepio: «Asclepio diventò abile e perfezionò la sua arte al punto che non solo riusciva a salvare i malati, ma resuscitava anche i morti: da Atena aveva infatti ricevuto il sangue che era sgorgato dalle vene della Gorgone, e lui usava quello delle vene di sinistra per far morire gli uomini, quello delle vene di destra per salvarli, e in questo modo poteva far resuscitare i morti. [...] Ma Zeus, temendo che gli uomini imparassero da lui l'arte di curarsi e si soccorressero fra di loro, lo fulminò» (I miti greci, a cura di P. Scarpi, Milano, Fondazione Lorenzo Valla e Arnoldo Mondadori Editore, 1996, pp. 252-253). La hybris di far rivivere i morti non è ammessa dagli dèi. Ad Asclepio era dedicato un luogo di culto ad Epidauro, dove pare che si svolgessero guarigioni "miracolose" come ci informano delle iscrizioni su tavole. Com'è noto, gli ammalati venivano ad Epidauro per dormire nel santuario e venire risanati durante il sonno, nella pratica dell'"incubazione" (*incubatio*). Le donne partorienti erano escluse dalla zona sacra, in quanto non considerate affette da alcuna malattia, mentre in seguito, in epoca imperiale romana, «Epidauro divenne una sorta di luogo di cura e una casa di cure mediche nel senso più ampio, oltre al santuario fu costruito un padiglione per le partorienti e i moribondi» (K. Kerény, *Il medico divino*, in *Rapporto con il divino e altri saggi*, Milano, Bompiani, 2014, p. 323).¹ Il cosiddetto Bastone di Asclepio (da non confondersi con il caduceo, invece portato da Hermes/Mercurio) aveva poteri terapeutici, era capace di guarire ogni tipo di malattia. Anche Mosè aveva un bastone con serafino in bronzo attorcigliato dotato di poteri tali da consentire di ridare vita ai moribondi. Per Elémire Zolla, il caduceo rappresentò, in tempi antichi, un ramo d'alloro con cui si celebrava la rinascenza primaverile promossa dalla nuova aria della stagione (*Le meraviglie della Natura*, Venezia, Marsilio, 1991, p. 42) L'alloro era la pianta di Asclepio, come il serpente ne era l'animale, e nel caduceo il mondo vegetale e quello animale sono riuniti.

La statua di Asclepio a Rodi esprime la figura ideale del dio secondo la forma umana ellenistica (Lexicon Iconographicum Mythologiae Classicae II 2, 660, Asklepios 315). Nel bastone di Asclepio c'è il riferimento ad un'altra pianta, il cipresso. Il bastone della statua di Rodi «potrebbe essere stato senz'altro raccolto da un cipresseto». Kerény ha identificato il nesso tra questo albero, Apollo, padre di Asclepio e gli Asclapiadi, i discendenti di Asclepio a Cos. «La relazione fra l'albero oscuro, che con il suo verde eterno e la sua ambiziosa forza vitale genera

tuttavia una vita indistruttibile, e il regno dei morti» (Kerény, op. cit., p. 357), testimonia ancora di questa indissolubile relazione tra Asclepio, i suoi discendenti, la morte e la guarigione dalle malattie.

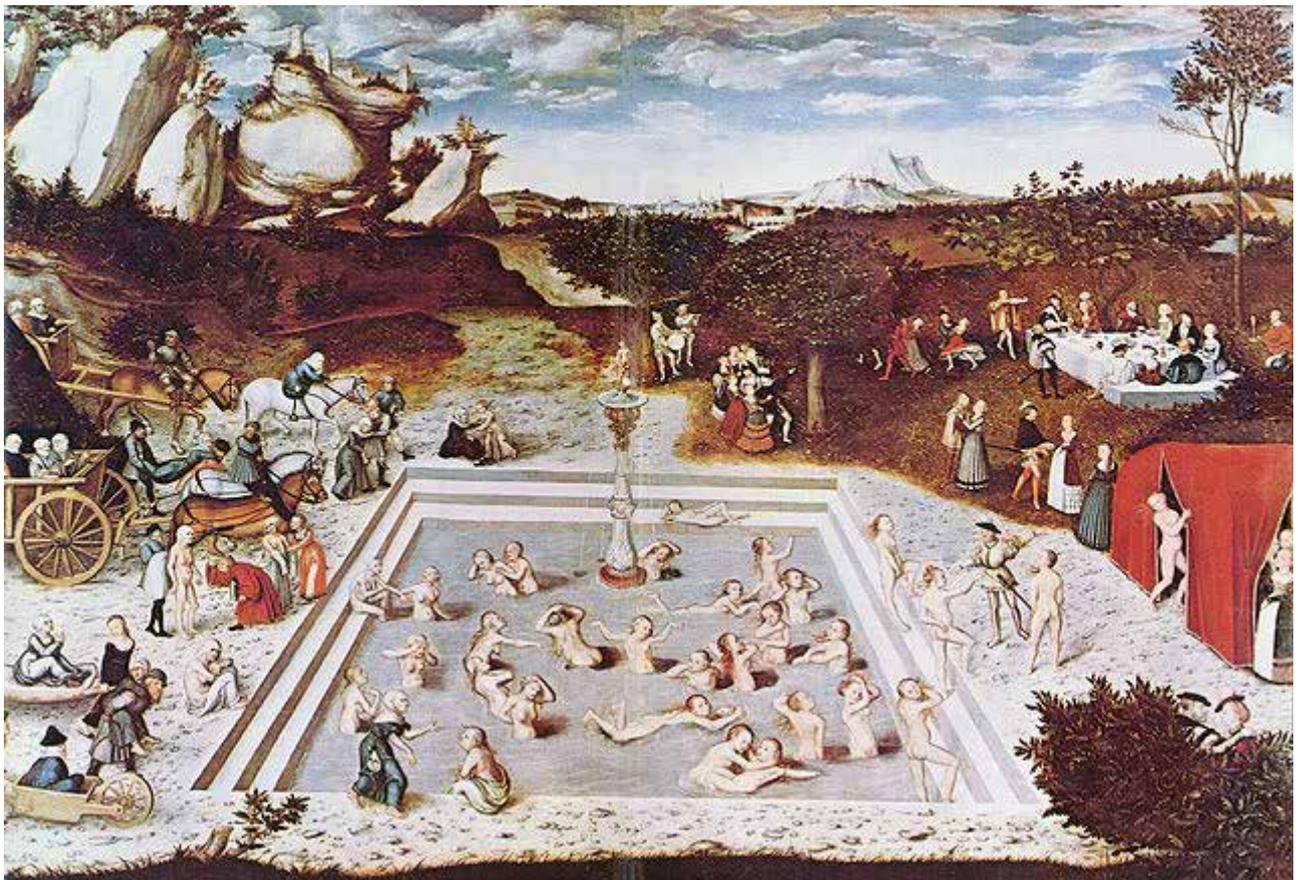


Sicuramente l'uomo ha cercato negli animali e nelle piante il segreto dell'immortalità, come ce lo attestano le considerazioni appena fatte. Anche l'acqua, fin dai tempi antichi, svolge questa funzione. Un accenno ad una fonte della giovinezza viene fatto proprio nella saga di Gilgame. L'eroe, dopo aver raggiunto il "giardino degli dèi", sulle sponde dell'Oceano, viene condotto da Uranabi il barcaiolo, "al luogo dei lavacri", dove egli «gli lavò i lunghi capelli nell'acqua rendendoli lindi e lustri, gettò via le pelli, che il mare si prese, e mostrò la bellezza del suo corpo. Rinnovò la benda sulla sua fronte e per coprire la sua nudità gli diede vesti che non avrebbero mostrato di invecchiare, che gli sarebbero state come nuove finché non avesse raggiunto la sua città e non avesse compiuto il suo viaggio» (*L'epopea di Gilgame*, op. cit., pp. 148-149). Già da queste parole si comprende come la fonte sia una chimera per l'uomo, visto che si parla solo delle vesti che non invecchieranno e non del suo corpo. Nel Medio Evo la fonte della giovinezza ricompare nel cosiddetto *Romanzo di Alessandro*, una raccolta di racconti leggendari sulla vita di Alessandro Magno costituitasi ad Alessandria d'Egitto a partire dal secolo successivo alla sua morte (Cfr. Douglas T. Peck, *Misconceptions and Myths Related to the Fountain of Youth and Juan Poce de Leon's 1513 Exploration Voyage*, New World Explorers Inc., disponibile sul sito internet <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.403.8989>). Si può leggerlo nello *Iskandar-nama* ovvero il "Libro d'Alessandro",

l'ultimo e il più ampio dei cinque poemi del poeta persiano Nizami (1141-1209), che narra la vicenda orientale di Alessandro in oltre 10.000 versi, diviso a sua volta in due parti: lo *Sharaf-name* ("Libro della gloria"), sulle imprese guerresche del re greco, e l'*Eqbal-name* ("Libro della fortuna") sull'Alessandro filosofo e profeta. Nell'opera di Nizami, la prima parte, che vede Alessandro sulla via di ritorno per la Grecia, «non termina con l'ebbrezza della vittoria, bensì con una disfatta sebbene non di natura militare: la vana ricerca di Alessandro dell'Acqua di Vita collocata nel Regno delle Tenebre. Mentre due dei suoi accompagnatori, Elia e il misterioso Khizr (arabo: Khidr, Khadir), trovano la fonte miracolosa e ottengono l'immortalità, Alessandro si deve contentare di uscire ancor vivo dall'impresa» (J. C. Bürgel, *Guerra e pace nell'Alessandreide di Nizami*, in *Quaderni di Studi Indo-Mediterranei*, I, "Alessandro/Dhû l-Qarnayn in viaggio tra i due mari", a cura di Carlo Saccone, 2008, p. 186).

In seguito, questa fonte fu cercata in Florida dal navigatore spagnolo Juan Ponce de León, il quale aveva letto il *Romanzo di Alessandro* e si era messo in testa di partire per la ricerca della "Fonte" in grado di sanare qualsiasi malattia. Secondo lui però non si trovava nel Vecchio Continente ma nel Nuovo Mondo da poco scoperto. de León, condottiero spagnolo vissuto tra il 1474 e il 1521, accompagnò Cristoforo Colombo nel suo secondo viaggio verso il Nuovo Mondo. de León ricoprì la carica di Governatore di Porto Rico dal 1508 al 1511 e dal 1515 al 1519. Secondo una leggenda molto diffusa, Ponce de León scoprì la Florida mentre era impegnato nella ricerca della Fonte dell'Eterna Giovinezza. Benché leggende di acque in grado di restituire la giovinezza e la vitalità fossero diffuse su entrambe le sponde dell'Oceano Atlantico già da molti anni prima di Ponce de León, il racconto della sua ricerca di queste acque non gli fu attribuito se non dopo la sua morte.

Una fontana della giovinezza è stata dipinta da Lucas Cranach il Vecchio del 1546. Il quadro rappresenta una grande vasca con in mezzo una fontana, immersa in un paesaggio idilliaco. Dal lato sinistro si vedono arrivare donne anziane, a bordo di carri o sorrette da persone più giovani, che man mano si avvicinano al bordo della piscina e poi vi entrano. Al centro della vasca, si vede che le loro carni appassite e sfatte vengono sostituite da apparenze più giovani, e le carni diventano rosee nonché i capelli biondo rossi. Le movenze sono leggiadre e le donne si spruzzano a vicenda il liquido miracoloso, finché escono dalla vasca ringiovanite e partecipano di nuovo delle gioie della vita, come si vede dalla tavola imbandita e dagli abbracci amorosi. «La leggenda narra infatti che, mentre le donne ottengono una nuova giovinezza direttamente, immergendosi nella fontana fatata, gli uomini possono attingervi soltanto grazie a un rapporto amoroso. I vecchi probabilmente attendono ansiosi sul lato destro della vasca l'uscita delle ringiovanite – forse nascosti nella tenda, dove accolgono i corpi stillanti in un amplesso da cui ricevono vigore e levigatezza – e solo allora possono partecipare al banchetto e alle danze» (L. Passerini, *La fontana della giovinezza*, Firenze, Giunti Gruppo Editoriale, 1999, p. 7).



Nel 1575, Hernando de Escalante Fontaneda, che, sopravvissuto a un naufragio, si trovò a vivere per 17 anni con gli Indiani della Florida, pubblicò le sue memorie in cui collocava la Fonte in Florida, e riferiva che Ponce de León probabilmente l'aveva cercata in quei luoghi. Nel suo libro *Memoir*, egli parla del fiume Giordano, un corso d'acqua che attraversa la penisola paludosa e le cui acque dotate di poteri curativi e benefici venivano usate dai popoli indigeni per curare le ferite e le malattie. Benché Fontaneda dubitasse che de León si fosse realmente recato in Florida con l'intenzione di cercare la Fonte ("Fontaneda's

Memoir”, Translation by Buckingham Smith, 1854, disponibile sul sito internet www.keyshistory.org), questo racconto fu incluso nella *Historia general de los hechos de los Castellanos en las islas y tierra firme del Mar Oceano* di Antonio de Herrera y Tordesillas (1615). Lo storico spagnolo sostiene l’operato di De León, narrando di indiani della Florida che regolarmente si recavano alla fonte per tornare giovani e avere figli. Una testimonianza dello stesso Herrera parla di cacicchi, tradizionalmente i capi di alcune comunità tribali in America latina, nonché di uomini anziani arrecanti i segni di una lunga vita, che per quanto malandati “*tornavano giovani, forti e fertili una volta bagnatisi con l’acqua della fonte*”. Herrera inoltre aggiunge che gli Spagnoli cercarono la fontana leggendaria senza successo in «ogni fiume, ruscello, laguna o pozza» lungo la costa della Florida (S. E. Morison, *The European Discovery of America: The Southern Voyages 1492-1616*, New York, Oxford University Press, 1974, p. 504).

Quindi, nel passato, la sorgente dell’eterna giovinezza, dell’immortalità fu cercata in qualcosa di cui potersi cibare o bere. Oggi, possiamo dire esattamente il contrario: non tanto va ricercato qualcosa all’esterno di noi, ma piuttosto all’interno e, anzi, sembra importante non introdurre cibi o bevande, quanto cercare di ridurli. Leonard Guarente, un ricercatore del Massachusetts Institute of Technology studia delle molecole, chiamate sirtuine, che bloccano l’invecchiamento nei lieviti, vermi, mosche e topi. La bassa introduzione di calorie dovrebbe favorire l’azione delle sirtuine (si veda il suo articolo *Calorie restriction and sirtuins revisited* su “*Genes and Development*”, vol. 27, pp. 2072–85, 2013). Fin dal 2000 fu ipotizzato che la restrizione calorica ritardasse l’invecchiamento e il parallelo declino dello stato di salute mediante l’attivazione del gene del lievito Sir2p ed i suoi omologhi in organismi superiori, chiamati sirtuine. L’attivazione delle sirtuine nei topi si è dimostrata avere un ruolo protettivo nei confronti del diabete, malattie neurodegenerative, arteriosclerosi, steatosi epatica, osteopenia, e malattie infiammatorie. Inoltre, è stato suggerito che le sirtuine esercitino un controllo sulla crescita delle cellule tumorali. Comunque, sembra proprio che l’effetto anti-infiammatorio sia coinvolto nel controllo dell’invecchiamento da parte delle sirtuine. Si pensa anche le sirtuine esercitino i loro effetti mediante sia l’attivazione del metabolismo ossidativo e la riduzione della glicolisi (in modo da ottenere la massima energia dai nutrienti) sia la protezione dallo stress, soprattutto da quello ossidativo. Infatti, le sirtuine aumentano la biogenesi mitocondriale ed il metabolismo del grasso. Un altro effetto legato alla riduzione delle sirtuine nell’encefalo, legato all’invecchiamento, è la perdita del ritmo

circadiano veglia-sonno (W.J. Belden & J.C. Dunlap, *Aging Well with a Little Wine and a Good Clock*, “*Cell*”, vol. 153, pp. 1421-1422, 2013). La rapamicina, un antibiotico scoperto a Rapanui ovvero l’isola di Pasqua, blocca l’invecchiamento agendo su un altro *pathway* che regola la risposta cellulare alla presenza di nutrienti, ovvero mTORC1. Anche questo *pathway* sembra infatti coinvolto nell’influenza della dieta sullo stato di salute e sulle malattie.

Sono state anche scoperte delle piccole molecole che attivavano la sirtuina presente nei mammiferi SIRT1, ed infine si è visto che il resveratrolo contenuto nella buccia dell’uva rossa attiva le sirtuine. Il “*paradosso francese*” è un termine che fu coniato nel 1992, basato sull’osservazione che il tasso di mortalità e d’incidenza di malattie cardiovascolari risultava nettamente inferiore negli abitanti del sud-ovest della Francia rispetto a quello della nazione intera, pur avendo una dieta ad alto contenuto di acidi grassi saturi. Queste osservazioni epidemiologiche portarono Renaud e de Lorgeril a proporre che un consumo moderato di vino (circa il 57% del consumo complessivo di alcol in Francia) spiegava questa apparente discrepanza, in seguito ipotizzando che la diminuzione dell’aggregazione piastrinica poteva essere il fattore principale dell’effetto di riduzione della malattia ischemica cardiaca. Ebbene, sembra che il vino abbia un’azione protettiva, probabilmente attraverso l’attivazione delle sirtuine. Il resveratrolo è un polifenolo che si è dimostrato un agente versatile e pleiotropico. Non solo possiede effetti benefici sul sistema cardiovascolare ma possiede potenti azioni anti-ossidanti, anti-infiammatorie con ricadute positive sull’invecchiamento. In seguito, secondo un ampio studio pubblicato nel 1999 è risultato che il tasso di mortalità per malattie cardiovascolari è costante in tutta Europa. Non ci sono differenze significative nemmeno tra il nord e il sud della Francia, punto cardine del “*paradosso francese*”. La differenza c’è, ed è significativa, tra le popolazioni del nord e sud Europa. Si pensa che il “*paradosso francese*” sia dovuto a più fattori, e anche che, molto probabilmente, il ruolo principale sia giocato dalla dieta mediterranea nel suo complesso, come ha cercato di provare il Lyon Diet Heart Study o più recentemente, lo studio PREvención con Dieta MEDiterránea. Siccome la storia si ripete (dice Vico), ecco che siamo ritornati all’idea della giovinezza eterna grazie all’uso di agenti esterni a noi, in questo caso dei nutrienti.

Massimo Conese

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

I. Ad esempio: «“Pamphaios di Epidauro, ulcera divorante all’interno della bocca” – così dice il titolo di un resoconto di guarigione. “Mentre dormiva nella stanza più interna del santuario, costui vide un volto: sognò che il dio gli apriva la bocca, separò la mandibola con un cuneo e svuotò la bocca, di che fu guarito”. [...]». I familiari assorti e il personale assistente appare sui rilievi come durante un normale intervento chirurgico, anche se, dice Kerény «essi comunque ci illustrano l’altro aspetto in apparenza evidente del processo interiore associato all’esperienza religiosa» (Kerény, *op. cit.*, p. 331).



Appunti a margine.

Rileggendo “CON CURA – Diario di un medico deciso a fare meglio” di Atul Gawande – Edizioni Einaudi

Questo è uno di quei libri, che una volta letti, io credo vadano messi sullo scaffale dove teniamo i testi da consultare o da rileggere. Ho pensato infatti di riprendere e commentare questo libro, perché penso che rileggendolo possa ancora stimolare pensieri positivi. Non è un libro nuovo, pubblicato da noi nel 2007, ha avuto varie edizioni e ristampe anche in Italia. Ma proprio perché è un testo conosciuto e che ha avuto successo, mi è parso potesse meglio stimolare ancora riflessione e dibattito.

Fin dalla presentazione di copertina viene sottolineato che Atul Gawande, medico chirurgo di origini indiane che lavora a Boston, “*si interroga sulla propria professione, su cosa serve per essere bravi in un campo dove è tanto facile sbagliare, sull’importanza della motivazione personale. E lo fa raccontando storie vere di medici e pazienti. Per questo è un testo che ci riguarda e che ci parla... in attesa dei grandi progressi e degli importanti risultati della ricerca scientifica, offre una calda e lucida riflessione su ciò che può essere fatto da subito, con cura*”. Questo credo possa essere un concetto stimolante e provocatorio per chiunque si occupi di Medicina, ma in questo libro Atul Gawande ha dedicato un capitolo alla cura della Fibrosi Cistica, lavoro nel quale ogni giorno l’impegno è inevitabilmente dedicato a quello che si può fare subito, pure in attesa dei risultati della ricerca che potrebbero cambiare l’orizzonte ed il decorso di questa malattia. “*La medicina, oltre che una scienza, è una delle più sofisticate tecniche attraverso cui l’uomo si prende cura dell’uomo*”. Gawande ne sembra convinto ed ha sviluppato il suo libro attorno a tre concetti “*semplici ma fondamentali per fare meglio in medicina, fin da subito. Servono scrupolosità, ingegnosità e voglia di fare la cosa giusta*”.

Già nell’introduzione scrive: “*questo è un libro sulle prestazioni in medicina. Si entra nella professione convinti che sia tutta una questione di acume diagnostico, di bravura tecnica, e di una qualche capacità di simpatizzare con la gente. Ma non è così, e lo si scopre presto. In medicina, come in qualunque professione, bisogna vedersela con i sistemi, le risorse, le circostanze, le persone e anche con i nostri limiti. Ci si trova ad affrontare una varietà apparentemente infinita di ostacoli. Eppure in qualche modo si deve progredire, ci si deve affinare, perfezionare. Come lo si fa costituisce l’argomento di questo libro*”. Credo che già queste righe siano un importante stimolo a continuare la lettura, scivolando di capitolo in capitolo come si fa di solito con i racconti. Certamente Gawande ha anche una rara capacità di portarci per mano dentro ognuno degli argomenti che affronta, riuscendo a mettere a fuoco l’essenziale di problemi medici complessi, assieme alle cose che vanno o

andavano fatte e con la capacità di sottolineare gli aspetti di metodo e il come andavano fatte, che è la vera differenza misurabile della pratica medica.

Questo mi pare il nocciolo di questo testo ben rappresentato anche nel capitolo, che a noi interessa particolarmente, e che ha come titolo “*Curva a campana*” su cui vorrei concentrare l’attenzione, perché “*dedicato*” alla cura della fibrosi cistica. Gawande va subito al cuore del problema: i risultati, che i diversi centri per la cura della fibrosi cistica, ottenevano negli Stati Uniti quindici anni fa nella sopravvivenza dei pazienti. La curva a campana diventa così l’immagine della distribuzione dei risultati nella realtà e l’autore scrive: “*per i medici è penoso dover riconoscere la curva a campana ... in medicina siamo abituati ad affrontare gli insuccessi, tutti affrontiamo decessi imprevisti e complicazioni. Quello a cui non siamo abituati è confrontare i nostri successi ed insuccessi con quelli dei nostri pari...*” eppure Gawande era partito dalla storia della fibrosi cistica per ricordare che “*nella misurazione dei risultati raggiunti dai medici, un circoscritto settore della medicina precede di varie lunghezze gran parte degli altri, la cura della fibrosi cistica*”. Ricorda che la Cystic Fibrosis Foundation “*da quarant’anni raccoglie i dati relativi ai centri di cura...*” e come questo metodo abbia permesso di individuare “*i devianti positivi*”, cioè chi e soprattutto come otteneva i risultati migliori. Solo così sottolinea, le pratiche migliori potevano essere diffuse in tutti gli altri centri. Riprende però anche un altro aspetto, quello dell’anonimato dei dati e di come il suo superamento abbia poi favorito un’ulteriore miglioramento dei risultati. Tutto questo mi è sembrato ancora straordinariamente attuale, capace di illuminare la difficoltà che da noi incontriamo nell’affrontare i temi nel funzionamento del registro con tutti i dati dei pazienti, o dell’accreditamento fra pari dei nostri Centri di cura. Mi è parso molto utile rileggere questo capitolo e poterci ripetere che: “*solo conoscendo i risultati di tutti, potremmo riconoscere i devianti positivi e imparare da loro. E se siamo genuinamente*



curiosi di conoscere in che modo agiscono i migliori, le loro idee si diffonderanno”.

Ho così ritenuto utile coinvolgere in questa riflessione anche il presidente della SIFC, Carlo Castellani, che ringrazio, ha risposto alla domanda che gli ho proposto:

Nel libro di Atul Gawande, che qui ho ripreso, vi è un capitolo che ha un titolo evocativo: “Curva a campana” che direi “dedicato” alla Fibrosi Cistica ed al metodo di lavoro e cura che attorno alla FC è nato diventando una sorta di modello clinico. Scriveva infatti: “nella misurazione dei risultati raggiunti dai medici, un circoscritto settore della medicina precede di varie lunghezze gran parte degli altri: la cura della fibrosi cistica. Da quarant’anni, la Cystic Fibrosis Foundation raccoglie i dati dettagliati relativi ai centri di cura della malattia di tutto il paese”. E racconta come questo sia nato dal lavoro di un pioniere: “un giovane pneumologo del Babies and Children’s Hospital di Cleveland, Le Roy Matthews”. Cita poi alcune riflessioni di un altro pioniere, Don Berwick, pediatra e dirigente di una organizzazione no profit di Boston che aveva accordato importanti finanziamenti agli ospedali disposti a sperimentare le sue idee per il miglioramento della pratica medica anche in Fibrosi Cistica, ma alla condizione che “i beneficiari rendessero accessibili ai pazienti le proprie informazioni...”. Ne citava il pensiero: “mentre cerca di affrontare la crescente complessità delle conoscenze e delle terapie, la medicina fallisce obiettivi modestissimi. Per ovviare a questo, sostenne Berwick, dobbiamo fare due cose: misurare le nostre prestazioni ed essere più aperti e sinceri su quello che facciamo. Ciò significa mettere costantemente a confronto le performance dei medici e degli ospedali, prestando attenzione ad ogni dettaglio: dal tasso di complicazioni... a quante volte un farmaco viene somministrato correttamente e in tempo. E insistette, gli ospedali dovrebbero dare ai pazienti totale accesso alle informazioni”. Questi concetti credo siano ancora importanti e evocano per noi il tema del registro e dei dati che ci attendiamo da questo strumento, che è per noi ancora un problema. Ma oltre a questo l’altro tema scottante è quello della valutazione dei processi e delle buone pratiche in grado di far emergere i “mutanti positivi” come sono definiti in questo libro, in grado di stimolare il miglioramento in tutta la comunità CF. Tu conosci il processo di accreditamento attraverso la costruzione del manuale e poi le visite ai Centri con il processo di preparazione alla visita, che da solo parrebbe in grado di stimolare positivamente un processo di autovalutazione e di propensione al miglioramento. Puoi riassumere il tuo pensiero su questo processo, che è nato anche con il coinvolgimento delle associazioni dei Pazienti e sulle sue potenzialità? E come percepisci l’attenzione e lo sforzo della comunità CF su questi temi e quale è il tuo parere sullo stato delle cose?

Le risposte ed i commenti alle domande sollevate meriterebbero di essere sviluppate con spazi maggiori di queste righe. Per questo suggerisco due letture. La prima è proprio il capitolo del libro di Gawande a cui Ermanno fa riferimento, che oltre ad una piacevole lettura in cui molti riconosceranno figure note e forse anche leggendarie nel mondo della fibrosi cistica, è uno stimolo a non smettere di cercare di migliorarsi. Cito da Gawande: “è inevitabile ... che la maggior parte dei medici sia nella media... Quello che turba non è il fatto di essere nella media, ma il fatto di accontentarsi”. Ed ancora: “... ciò che contraddistingue

i migliori è la capacità di imparare e cambiare... e di farlo più in fretta di tutti gli altri”. Per cambiare, e prima ancora per capire cosa e come cambiare, servono strumenti. Questi strumenti, o almeno una base per approfondire la loro ricerca, sono descritti nell’articolo “European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis”, compreso nel pacchetto dei nuovi standard di cura di ECFS (<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1569-1993/PIIS1569199314000861.pdf>).

Sia i registri di patologia che le iniziative di accreditamento tra pari sono presentati come strumenti importanti per migliorare la qualità. Credo che questi concetti, facili a dimenticarsi nella routine che occupa così gran parte del nostro tempo, vadano sempre tenuti a mente e periodicamente ricordati, anche grazie a letture come queste. Iniziative importanti e la cui creazione ha richiesto grande impegno, come il Registro Italiano FC e il meccanismo di accreditamento voluto da SIFC e LIFC, hanno raggiunto risultati importanti, ma incontrano anche, inevitabilmente, ostacoli nella loro attuazione. E’ importante realizzare che questi ostacoli non sono risolvibili solamente con accorgimenti tecnici. Altrettanto importanti sono la consapevolezza che Registro ed Accreditamento sono un patrimonio alla cui costruzione e manutenzione chiunque faccia parte della comunità FC dovrebbe partecipare. Il loro consolidamento ne permetterà un utilizzo più efficace per il miglioramento della qualità di quello che facciamo.

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



CFDB ... PER TUTTI

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

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

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

CFDB FINDER
 Condition/Disease/Concomitant: Pseudomonas aeruginosa
 General class of intervention: pharmacological_int
 Category of intervention: Anti-Bacterial Agents
 Specific intervention: Inhalation OR nebul
 Mode of Administration: Inhalation OR nebul

Legenda

- Cochrane Review (R)
- Cochrane Review (R)
- DARE Review (R)
- Health Technology Assessment Report (R)
- Evidence-based Review (R)
- Evidence-based Review (R)
- Published non-RCT (R)
- Systematic Review (R)
- In-progress trial (R)

| ID | Type | Title | SO |
|--------------------------------------|---|--|--|
| CD001021 2011 updated 31 Jul 2011 | Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review | Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis | Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD001021. doi: 10.1002/14651858.CD001021.pub2 |
| CD004197 2009 updated 2 Aug 2009 | Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review | Acidobac strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis | Langton Messer SC, Smyth AJ. Acidobac strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 5. Art. No.: CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub2 |
| DARE-12013020876 2013 | Other Reviews - DARE Review | Inhaled antibiotics for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: a meta-analysis of randomised controlled trials | Expert Opin Pharmacother 2013 Jun;14(6):739-49. Epub 2013 Apr 10. |
| DARE-12013048779 2013 | Other Reviews - DARE Review | Cosmetrate sodium powder and nebulator powder for nebulisation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: a randomised trial and economic model | Health Technol Assess 2013 Oct;17(19):iv-iii, 1-181. doi: 10.3310/hta17190. |
| DARE-12012044923 2012 | Other Reviews - DARE Review | A network meta-analysis of the effects of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis | Journal of Cystic Fibrosis 2012 Jul; 11 No. 5. Pp. 419-420 |
| DARE-11996050772 2006 | Other Reviews - DARE Review | Inhaled antibiotic treatment of Pseudomonas aeruginosa: a meta-analysis of benefits and risks | Thorax 2006; 61: 304-309 |
| HTA-20110009229 2011 | HTA - Health Technology Assessment Report | Cosmetrate sodium powder for cystic fibrosis | Health Technology Assessment Database 2011 140: 1 |

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

Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis
 CD004197 - Langton Messer SC, Smyth AJ
 Langton Messer SC, Smyth AJ. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 5. Art. No.: CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub2

Criteria for inclusion in the review of 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 without medical control.

LIST of included studies:
 Gibson 2003, Prokhorova 2006, Vanella 1991, Wiesemann 1999

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

Interventions:
 Inhaled tobramycin, oral ciprofloxacin and inhaled colistin

Cochrane Review:
 Authors' reports. Change in modified Streptomycin score from baseline. Change in weight from baseline. Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined available case analysis). Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined) - best case. Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined) - worst case. Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined). Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined). Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined) with P. aeruginosa

MAIN RESULTS:
 The search identified 28 trials. Four trials (66 participants) were eligible for inclusion, two trials are ongoing. Evidence from two trials showed treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection with inhaled tobramycin results in microbiological eradication of the organism from respiratory secretions more often than placebo, OR 0.15 (95% CI 0.02 to 0.92) and that this effect may persist for up to 12 months. These trials were of low methodological quality. The only identified RCT of oral ciprofloxacin and nebulised colistin versus usual treatment was of poor methodological quality. Results suggested treatment of early infection results in microbiological eradication of Pseudomonas aeruginosa more often than usual treatment after two years, OR 0.24 (95% CI 0.06 to 0.94). There is insufficient evidence to determine whether antibiotic strategies for the eradication of early Pseudomonas aeruginosa decrease mortality or markedly improve quality of life, or are associated with adverse effects compared to placebo or standard treatment.

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

Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis
 CD01021 - Ryan G
 Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD01021. doi: 10.1002/14651858.CD01021.pub2

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

LIST of included studies:
 Chuchuan 2007, Day 1989, Gibson 2003, Hodson 1981, Hodson 2002, Jenkin 1987, Kurl 1994, Lendon 2002, Lynch 2007, MacLurey 1989, McCoy 2006, Murray 2004, Nathanson 1985, Fitzhugh 2008, Nolan 1982, Ramsey 1993, Ramsey 1999, Reid 1987, Wiesemann 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

