

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Editoriale

- *Modulare i modulatori?*
- *Un percorso uguale per tutti gli screenati? L'esempio della fibrosi cistica. Commenti all'articolo di Sergio Conti Nibali, pubblicato su Quaderni ACP.*

Bioetica

- *"Filantropia imprenditoriale"*

Medicina, cultura ed arte

- *Malattie e biologia evolutiva. Intervista a T. Pievani*
- *Itinerari di montagna, sulle tracce della peste*



HYANE^B

Soluzione Iperertonica NaCl 7% + Ialuronato sodico 0,1%



IT

Hyaneb[®] - Soluzione inalatoria per la rimozione delle secrezioni mucose.

Indicazioni

La nebulizzazione di Hyaneb[®] consente di facilitare la mobilizzazione delle secrezioni viscosse nelle vie aeree grazie ad un meccanismo osmotico. L'alta percentuale di sali richiama acqua e facilita l'idratazione del muco. Hyaneb[®] è particolarmente indicato nei pazienti affetti da fibrosi cistica e in pazienti con Bronchiectasie.

Composizione

Hyaneb[®], soluzione ipertonica da nebulizzare, contiene cloruro di sodio 70 mg/ml, ialuronato sodico 1 mg/ml e acqua distillata.

Controindicazioni

Hyaneb[®] è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota ai componenti.

Istruzioni per l'uso

Per la nebulizzazione può essere utilizzato un nebulizzatore jet, per una ottimale nebulizzazione si consiglia di utilizzare un compressore *Pari*. Può essere utilizzato anche un nebulizzatore a vibrazione, se si utilizza *eFlow rapid Pari* è consigliabile che la membrana sia bagnata prima di ogni utilizzo, basta semplicemente immergerla in acqua distillata. Bagnare la membrana non è necessario se l'apparecchio è stato appena utilizzato con altro prodotto. L'ampolla va tenuta in bocca, il paziente deve respirare regolarmente, la durata della seduta di aerosolterapia è di circa 10 minuti.

Temperatura di utilizzo: nebulizzare la soluzione a temperatura ambiente.

Precauzioni di uso

- Il prodotto è solo per uso inalatorio.
- Il primo utilizzo del prodotto deve avvenire sotto controllo medico o di personale qualificato. L'utilizzo da parte dei bambini deve avvenire sotto la supervisione di un adulto.
- In soggetti particolarmente sensibili è consigliabile la premedicazione con broncodilatatori che possono aiutare a prevenire reazioni di broncospasmo specie all'inizio del trattamento. La premedicazione con broncodilatatori deve essere fatta sotto controllo medico.
- In caso di comparsa di broncospasmo o tosse persistente interrompere il trattamento e informare il medico curante.
- Non utilizzare il prodotto qualora il contenitore fosse, al momento della prima apertura, danneggiato o non perfettamente chiuso.
- Non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Non riutilizzare il contenuto residuo della fiala.

Non mescolare alla soluzione ipertonica nessun altro medicinale.

Posologia

Utilizzare una fiala da 5 ml due volte al giorno o secondo prescrizione medica. È possibile cominciare anche con un volume inferiore e salire progressivamente.

Condizione di conservazione

Conservare a temperatura ambiente e tenere lontano dalla portata dei bambini.

Fabbricante

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma - Italia

Data ultima revisione: Luglio 2013

CE 0546

DISPOSITIVO MEDICO



Leggere le istruzioni prima dell'uso



Monouso



Non disperdere nell'ambiente

- **Soluzione ipertonica sterile per inalazione**
- **Confezione da 30 fiale monodose da 5 ml**
- **Dispositivo medico 1S**

Chiesi

People and ideas for innovation in healthcare

sommario



EDITORIALE..... Pag. 2

Modulare i modulatori?

C. Castellani, presidente della SIFC, Verona

Un percorso uguale per tutti gli screenati? L'esempio della fibrosi cistica. Commenti all'articolo di Sergio Conti Nibali, pubblicato su Quaderni ACP.

T. Repetto, CRR della Toscana, Firenze – R. Gagliardini, N. Cirilli, CRR delle Marche, Ancona – C. Colombo, Rita MV Nobili, CRR della Lombardia, Milano

OPINIONI..... Pag. 14

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

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

CENTRI A CONFRONTO..... Pag. 16

Intermittenza e cronicità di P. aeruginosa, S. aureus meticillino-resistente ed A. xylosoxidans. Centri a confronto: un commento ai dati

R. Padoan, Brescia

SAPER FARE..... Pag. 19

L'importanza della terapia enzimatica ed i suoi cambiamenti nel corso della vita – Documento informativo per pazienti e familiari

M. L. Guidotti, E. Roselli – Firenze

CASI CLINICI..... Pag. 28

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

Caso 19

Caso 20

ICONOGRAFIA..... Pag. 30

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

BIOETICA..... Pag. 31

A cura di P. Funghi

“Filantropia imprenditoriale”

NARRAZIONE E MEDICINA..... Pag. 46

A cura di I. Lesmo

Trapianto, società e vita vivibile

CALEIDOSCOPIO..... Pag. 48

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

MEDICINA DELLE EVIDENZE..... Pag. 52

A cura di G. Vieni

Studi di comparazione di antibiotici inalatori utilizzati in fibrosi cistica: non inferiorità o superiorità (Parte II)

NOVITÀ DALLA SIFC..... Pag. 55

Note dal 1st Italian Young Investigator Meeting

L. Maiuri, Istituto Europeo per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, Milano

WWW.FC..... Pag. 56

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTE..... Pag. 58

Malattie e biologia evuzionistica. Intervista a T. Pievani

A. Volpone, Università di Bari e M. Conese, Università di Foggia

Itinerari di montagna, sulle tracce della peste

E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratclif

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Carlo Castellani

Consiglio Direttivo:

Natalia Cirilli, Diletta Innocenti,

Fabio Majò, 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, 1

20089 Valleambrosia di Rozzano 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



EDITORIALE

Modulare i Modulatori?

Ivacaftor contribuisce a correggere il difetto di *gating* presente in pazienti con alcune specifiche mutazioni. In questi pazienti Ivacaftor è stato dimostrato migliorare significativamente sia il quadro clinico della malattia in termine di funzione polmonare, numero di infezioni e stato nutrizionale sia la qualità di vita. Sebbene non siano ancora disponibili studi clinici in grado di quantificare gli effetti del farmaco sulla sopravvivenza, modelli di progressione della malattia prevedono un notevole incremento dell'attesa di vita nei pazienti trattati. Si tratta di risultati mai ottenuti in questa misura da nessun'altra terapia medica della fibrosi cistica.

Si tratta anche di un farmaco estremamente costoso. Il binomio grande efficacia/alto costo, forse inevitabilmente, ha finito per far emergere alcuni aspetti critici, sui quali ora che ci avviciniamo alla possibilità concreta di utilizzo è bene fare il punto. Al momento in cui scrivo (13 marzo) la situazione è ancora molto fluida, e sarà forse cambiata in modo anche sostanziale quando queste righe saranno pubblicate. Queste considerazioni potrebbero comunque restare valide al di là di quello che ci riserveranno i prossimi mesi.

Le richieste al fondo AIFA 5% per utilizzo di Ivacaftor in persone con fibrosi cistica e mutazioni *gating* sono state autorizzate solo in alcuni casi e limitatamente a pazienti con funzionalità respiratoria compresa tra il 40 ed il 90% dei valori predetti di FEV_1 . Il timore di molti è che questi limiti possano in seguito essere confermati nel meccanismo prescrittivo definitivo di Ivacaftor nei pazienti con mutazioni *gating*, un provvedimento che non pare sia stato adottato in nazioni dove il farmaco è già in commercio, e dove l'unico limite è dato dall'età inferiore ai 6 anni. Ed ancora più preoccupa che ciò possa costituire un precedente in futuro applicato per altre terapie.

È possibile che il range 40-90 sia stato adottato in relazione ai risultati dello studio clinico randomizzato di fase III che ha portato all'approvazione del farmaco da parte di FDA e di EMA, nel quale quei valori spirometrici costituivano criteri di inclusione, oltre che in considerazione del costo elevato del farmaco. Da notare però che questa fascia di valori di funzione respiratoria è stata in precedenza ampiamente utilizzata in trial clinici su farmaci per la fibrosi cistica, senza che ciò si sia tradotto nella pratica clinica in una discriminazione dei pazienti al di sopra o al di sotto di tale soglia.

Il limite nei pazienti con FEV_1 sotto il 40% potrebbe anche avere origine dall'ipotesi che un danno avanzato del parenchima polmonare sia difficilmente reversibile utilizzando una terapia che agisce sull'alterazione proteica alla base della malattia, e quindi in una fase precoce della sequenza patogenetica della malattia. Tuttavia, la correlazione tra valori spirometrici ed effettivo danno parenchimale è tutt'altro che assoluta, e non raramente si possono osservare TAC con un quadro di destrutturazione grave in pazienti con compromissione parziale di funzione polmonare e d'altro canto danno parenchimale relativamente contenuto in presenza di bassi flussi espiratori. Inoltre, esistono dati a favore di una reversibilità del danno polmonare a seguito di trattamento con Ivacaftor anche in pazienti con grave compromissione di funzione respiratoria.

I pazienti con $FEV_1 < 40\%$ sono quelli che maggiormente impegnano gli operatori e le strutture sanitarie, e che soffrono del più gravoso "burden of care". Molti di questi pazienti non avranno probabilmente davanti a sé un orizzonte temporale sufficientemente ampio per poter attendere i risultati di studi randomizzati su popolazioni con funzione polmonare seriamente compromessa (ammesso che questi studi, che presupporrebbero di non trattare il braccio controllo, possano essere considerati etici). Anche il limite superiore, 90% di FEV_1 , può essere criticabile. Si tratta di pazienti che non hanno la stessa urgenza terapeutica, ma che potrebbero forse trarre dalla terapia i maggiori benefici a lungo termine.

Pur nella consapevolezza della necessità di contenere entro limiti ragionevoli la spesa sanitaria, è difficile condividere un approccio che limita a priori l'accesso alla terapia in base a questi criteri. Meglio sarebbe affidare la decisione su chi vada trattato alla scelta individuale di chi ha in cura e conosce il paziente. Sarebbe comunque una decisione non facile, perché se per certi versi può sembrare scontata (trattiamo tutti), per altri può lasciare spazio a margini di dubbio: trattare gli asintomatici con un farmaco per il quale non abbiamo esperienza sui possibili effetti collaterali a lungo termine? Quali criteri usare per valutare l'efficacia del farmaco nel singolo paziente e decidere se sospendere o proseguire il trattamento?

È difficile negare che le criticità elencate sopra dipendono in buona misura dal costo del farmaco. Vertex ha sicuramente necessità e diritto di recuperare gli investimenti e di ottenere un utile, ma di che portata? Qual'è il margine di negoziazione quando si va alla discussione con l'autorità regolatoria? I reali costi di sviluppo del farmaco (peraltro supportati in maniera considerevole da un'associazione che rappresenta i pazienti, la Cystic Fibrosis Foundation), sono sicuramente stati molto alti, ma di fatto non vengono resi noti, una omissione che rende difficile comprendere quanto "equa" sia la richiesta dell'azienda. Né va dimenticato che i farmaci orfani godono di una legislazione internazionale che li ha molto favoriti, al punto da diventare una tra le aree di investimento favorite da *big pharma*. A tale trattamento privilegiato non sembra però corrispondere una volontà di contenere gli utili entro limiti accettabili da sistemi sanitari sempre più in difficoltà nel rimborsare terapie sempre più costose.



In considerazione di tutto ciò, la Società Italiana Fibrosi Cistica in collaborazione con la Lega Italiana Fibrosi Cistica ha chiesto ad AIFA ed al Ministero della Salute di non porre limiti spirometrici all'utilizzo di Ivacaftor a e Vertex di riaprire il protocollo di uso compassionevole del farmaco fino alla sua approvazione. E' bene che su questi argomenti la comunità SIFC si confronti, anche perchè le difficoltà che oggi incontriamo le ritroveremo presto, quando si discuterà dell'associazione lumacaftor/ivacaftor nei pazienti omozigoti F508del, amplificate da una popolazione candidata più grande e da un'efficacia più limitata. Uno strumento utile, purtroppo poco utilizzato, è il forum aperto sul sito della Società: fate sentire la vostra opinione partecipando al dibattito.

Carlo Castellani, Presidente della Società Italiana Fibrosi Cistica, Verona
(carlo.castellani@ospedaleuniverona.it)

Carlo Castellani è stato sub-investigatore in trial clinici Vertex. Ha partecipato ad advisory boards organizzati dalla stessa azienda, ed è global lead di un progetto internazionale di valutazione post-marketing che interesserà i pazienti con mutazioni di gating non G551D in trattamento con Ivacaftor.

EDITORIALE

“

Riportiamo un articolo di Sergio Conti Nibali, Pediatria di famiglia di Messina, pubblicato in Quaderni ACP del 2014 [21(6): 257-259] dal titolo “Un percorso uguale per tutti gli screenati? L'esempio della fibrosi cistica”. Ci è parsa una buona occasione per riflettere sulle novità dello screening neonatale, interpellando alcuni clinici, che lavorano in alcuni Centri italiani per la Fibrosi Cistica, dove la prassi dello screening neonatale è stata inserita da molti anni. Una buona occasione anche per avviare un dibattito con i Pediatri di famiglia, che lavorano a stretto contatto con i pazienti affetti da fibrosi cistica. Pediatri di famiglia e specialisti della fibrosi cistica cercano da tempo di avere un dialogo tra di loro, di costruire la condivisione su aspetti centrali della cura della fibrosi cistica, sugli aspetti informativi e comunicativi intorno alla malattia. Spesso questo dialogo e la collaborazione sono stati frammentari e difficili: il dibattito, che ne segue, può rappresentare un primo step di condivisione. Forse anche le diverse società scientifiche possono identificare altri momenti di elaborazione comune. Documenti ufficiali suggeriscono che il Pediatra di Famiglia entri a far parte del team del Centro FC: perchè ciò si realizzi pienamente occorre certamente pensare agli aspetti concreti di due realtà diverse di lavoro, ma questa ci sembra l'unica strada per rompere l'isolamento di entrambi, a vantaggio del paziente e della sua famiglia.

”

Quaderni acp 2014; 21(6): 257-259

Un percorso uguale per tutti gli screenati? L'esempio della fibrosi cistica (FC)

Sergio Conti Nibali
Pediatra di famiglia, Messina

Il nuovo Forum di Quaderni è dedicato agli screening in pediatria. La scelta è caduta su questo argomento perché negli ultimi decenni lo scenario delle patologie per le quali è possibile una diagnosi in fase pre-clinica è profondamente cambiato, così come anche i criteri classici per ritenere proponibile uno screening di popolazione hanno, forse, subito modifiche. Di questi aspetti si occuperanno i vari interventi ospitati nelle pagine della rivista. Si comincia con un contributo di Sergio Conti Nibali, dedicato in particolare alle problematiche connesse alle cure nei primi mesi di vita del bambino con fibrosi cistica (FC) diagnosticata mediante screening neonatale. Attenzione particolare viene data al ruolo e alle attività del pediatra di famiglia (PdF). Ogni presentazione di Sergio ai lettori di Quaderni, della cui redazione fa parte, appare superflua. È socio di lunga data dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP) e i suoi contributi in tema di nutrizione infantile, allattamento al seno, etica dei comportamenti medici, conflitti d'interesse, demedicalizzazione, pediatria basata sulle prove, qualità delle cure, formazione, molti dei quali reperibili su PubMed, sono ampiamente noti. Chi volesse intervenire sugli aspetti oggetto di questo Forum può farlo scrivendo al Direttore di Quaderni o a me personalmente (corchiacarlo@virgilio.it).

Carlo Corchia

La premessa

Uno screening deve essere suggerito da ipotesi scientifiche attendibili e con elevate utilità attese, che dipendono dalla rilevanza del danno che l'esito dello screening potrebbe ridurre e dall'efficacia dei trattamenti che esso potrebbe indurre. Gli screening neonatali per l'ipotiroidismo e la fenilchetonuria soddisfano tali requisiti; per la fibrosi cistica (FC) a tutt'oggi non vi è una dimostrazione incontrovertibile dell'efficacia dello screening sui principali outcome, in termini di guadagno prognostico negli screenati rispetto ai non screenati.

Se infatti sono abbastanza acclarati i miglioramenti di natura nutrizionale e di auxologia, ancora non sembrano stabiliti con certezza quelli a livello polmonare e sulla durata della vita. Quando lo screening si basa sulla ricerca delle mutazioni porta inevitabilmente a diagnosticare, oltre alle forme classiche, anche delle forme più miti, alcune delle quali sarebbero comparse in età avanzata, o addirittura non sarebbero emerse; nonché nuove mutazioni prima ignorate, delle quali ancora non si conoscono né il significato né tantomeno la storia naturale. Questo pone tra l'altro interrogativi etici sull'opportunità di etichettare come malate delle persone che in realtà forse non lo sarebbero [1].

È stato ipotizzato, per esempio, che i neonati con sufficienza pancreatica ($\leq 10\%$ dei malati FC) probabilmente non traggono beneficio da un programma di screening neonatale [1].

La mia esperienza

Ho lavorato per dieci anni in un reparto di FC, fino al 1993, epoca pre-screening; buona parte dei bambini era diagnosticata tardivamente, spesso con sintomi importanti e con penose peregrinazioni prima di arrivare alla diagnosi definitiva; i genitori alla fine ricevevano una diagnosi che, se da un lato spiegava i sintomi, dall'altra apriva uno scenario drammatico. Adesso i 5 pazienti con FC che seguo nel mio ambulatorio sono stati diagnosticati per screening, tranne uno con ileo da meconio; e questo aspetto è tutt'altro che irrilevante, in quanto l'approccio oggi è con la famiglia di un bambino apparentemente sano, ma che, da un esame di laboratorio, ha saputo che il proprio figlio potrà presentare tutta una serie di sintomi o problemi nel corso della vita.

Una famiglia che ha davanti un bambino che ha un comportamento e uno stato di salute non diversi da quelli del neonato che un'altra mamma teneva tra le sue braccia subito dopo il parto nella stanza dell'ospedale dove avevano partorito insieme. Il papà e la mamma di questo bambino diagnosticato per screening sono genitori che avrebbero voluto (dovuto?) confrontarsi con il loro bambino e che invece spesso si confrontano con una malattia sebbene ancora, a volte, non espressa.

Sono genitori che vorrebbero (dovrebbero?) confrontarsi con la normalità e che invece apprendono che il loro bambino si allontanerà da questa "normalità", ma

non sanno quando, in quale momento della vita.

È l'altra faccia della medaglia dello screening della FC che, se da una parte ci permette la diagnosi alla nascita, dall'altra si intromette con una forza dirompente nel primo periodo della vita di un bambino e, dunque, nella relazione che si stabilisce con i genitori accudenti. Da PdF ho imparato a valorizzare molto questo periodo; so che dallo stile di accudimento, e perciò da tutto quello che lo può influenzare, dipende molto lo stato di "salute" del bambino.

La domanda

I genitori di un neonato con FC asintomatico, diagnosticato attraverso screening, hanno bisogno sin da subito di avviare un programma di controlli con annesso ricovero in un Centro specializzato, o piuttosto hanno bisogno di essere seguiti dal loro PdF (competente) come tutti gli altri bambini e avere un accompagnamento "soft" da parte del Centro di riferimento?

Le risposte possibili

Le Linee Guida (LLGG) internazionali dettate dalla Cystic Fibrosis Foundation ci forniscono alcuni elementi di discussione appropriati al punto di domanda [2].

– "The psychosocial impact of the diagnosis of CF on the family must be carefully addressed at the initial visit".

Per corrispondenza:
Sergio Conti Nibali
e-mail: serconti@glauco.it

forum



- “An initial visit within 24 to 72 hours of diagnosis (1 to 3 working days in the absence of overt symptoms)”.
- “The pivotal role that both the parents and primary care provider (PCP) play as part of the CF team should be emphasized at the early visits”.

Le LLGG auspicano un'attenzione particolare all'impatto psicosociale della diagnosi sulla famiglia; propongono un immediato contatto entro uno-tre giorni con la famiglia del neonato sano ed enfatizzano il ruolo dei genitori e del PdF all'interno del team del Centro di riferimento. In altri termini è come se il neonato e la sua famiglia debbano ricevere il più presto possibile l'imprinting da parte del Centro di riferimento, centro che molto spesso si trova molto distante dall'abitazione della famiglia, a volte a centinaia di chilometri; ed è lì che, in effetti, la famiglia deve trovare il punto di riferimento per i suoi bisogni. Per cui diventa “normale” che i genitori comincino a confrontarsi da subito con un bambino “immaginario”, quello con la FC, piuttosto che con il loro bambino. Di norma i genitori di fronte al loro neonato sano esprimono dei bisogni, hanno delle attese, si pongono delle domande, hanno delle paure che riguardano, per esempio, l'accudimento, l'allattamento e l'alimentazione in generale, la crescita; una mamma con un bambino apparentemente sano, ma con FC diagnosticata allo screening, può perdere questo bisogno di “normalità”? Se sì, cosa comporta questa perdita?

Le LLGG danno indicazioni precise sui controlli da eseguire:

- “Standard pediatric visits are at age 1 to 2 weeks and at 2, 4, 6, 9, and 12 months in the first year of life; CF Center visits should be once monthly during the first 6 months, and every 1 to 2 months in the second 6 months of life” [2].

Essi variano da 15 a 22 nel primo anno tra centro e pediatra. In media un nuovo nato sano riceve 5-6 controlli nel primo anno; una famiglia con un bambino con FC deve effettuare il quadruplo dei controlli, di cui oltre la metà lontano da casa, anche se asintomatico. Quanto incide tutto questo nel vissuto di una famiglia nelle prime fasi della relazione con il nuovo nato?

L'esempio della nutrizione

Il primo anno di vita rappresenta una straordinaria sequenza di eventi e di esperienze che per il bambino e per i genitori costituiscono la base per il benessere futuro; vi sono alcuni aspetti cruciali di grande importanza; almeno due riguardano la nutrizione: l'allattamento e l'avvio dell'alimentazione complementare.

- “The CF Foundation recommends that children reach a weight-for-length status of the 50th percentile by 2 years of age, though achieving this goal earlier in infancy is likely to be beneficial”.
- “The goal for infants with CF is to be at or above the 50th percentile weight-for-length (‘slightly chubby’)”.
- “Well-designed clinical trials are not available that define which type of milk feeding (human or formula) or what type of diet should be recommended for the infant and toddler with CF” [2].

Lo stato di benessere di un bambino “normale” dipende solo in parte dal suo percentile peso-altezza; anzi, uno degli obiettivi principali del lavoro del PdF è di aiutare i genitori a valorizzare tutto il resto per capire se un bambino sta bene o no; bambini con percentili ottimali possono crescere “male” e viceversa. Il primo obiettivo è quello di promuovere l'allattamento al seno; a parte il fatto che non sarebbe etico prospettare un trial clinico che preveda una randomizzazione tra allattati e non allattati, non bisognerebbe mai porsi la domanda se esistano trial ben disegnati che sostengano tale scelta. L'eccessiva attenzione ad aumentare l'apporto calorico sin dalla nascita potrebbe scoraggiare l'allattamento al seno in favore di formule “iper caloriche”, come dimostrerebbe uno studio osservazionale, che tuttavia non mostra problemi di crescita, ma al contrario benefici respiratori nei bambini con FC allattati (seppur per soli due mesi) con latte materno esclusivo [3].

L'attenzione delle LLGG (e quindi le attese che vengono riversate sui genitori di un lattante con FC) è rivolta a ottenere un bambino “paffutello”; certamente le attese dei medici diventano di conseguenza quelle dei genitori che faranno di tutto per raggiungere l'obiettivo; e tutto

questo influenzerà le scelte sull'alimentazione del loro bambino e in particolare la scelta di allattarlo e di proseguire l'allattamento se il peso non andrà oltre una certa soglia di crescita.

Contemporaneamente, se l'obiettivo non viene raggiunto, possono attivarsi dinamiche relazionali che potrebbero influenzare negativamente l'avvio dell'alimentazione complementare.

Così facendo si educano i genitori a dare più attenzione alle calorie del cibo piuttosto che a una “normale” relazione con il cibo. Recenti ricerche hanno tentato di identificare il ruolo dei fattori psicologici all'origine dei disturbi dell'alimentazione infantile e la possibile correlazione con l'ambiente accidentale. Durante l'infanzia, l'alimentazione rappresenta un'esperienza fondamentale per lo sviluppo del rapporto tra madre e figlio, in cui i segnali emotivi influiscono sulla comunicazione dei bisogni, dei desideri e del piacere e sulla stabilizzazione dei ritmi biologici [4].

Il rapporto tra il caregiver e il bambino è caratterizzato da un elevato grado di coordinamento e bidirezionalità, e gli scambi costituiscono un sistema di regolazione, in cui ciascuno influenza e regola il comportamento dell'altro; queste influenze possono favorire o bloccare un adattamento reciproco, proteggere da eventuali fattori di rischio o, al contrario, trasmettere influenze negative [5].

È stata dimostrata una maggiore frequenza di disturbi alimentari precoci con madri coercitive, che attuano un controllo stretto dell'alimentazione, con difficoltà nel riconoscere empaticamente i segnali di fame e sazietà nel bambino e di regolazione degli stati affettivi del bambino; i bambini in contatto con madri che misurano la loro competenza come genitore in relazione a quanto il loro bambino mangia, mostrano una maggiore frequenza di interazioni diadiche disfunzionali durante l'alimentazione rispetto al gruppo di controllo [6-7].

E che questi siano problemi che bisogna affrontare nella gestione dei pazienti con FC lo confermano le stesse LLGG, laddove si evidenzia che “parents of infants and toddlers with CF report higher rates of children's unwillingness to try new foods, having a poor appetite, and preferring to drink rather than eat” [2].

BOX: QUANTO INCIDONO GLI SCREENING SULLA QUALITÀ DI VITA? L'ESEMPIO DELLA FIBROSI CISTICA (FC)

I neonati con sufficienza pancreatica probabilmente non traggono beneficio da un programma di screening neonatale della FC.

Le LLGG, pur auspicando un'attenzione particolare all'impatto psicosociale della diagnosi sulla famiglia, propongono un immediato contatto entro uno-tre giorni con la famiglia del neonato sano e almeno 15 controlli nel primo anno tra Centro e pediatria.

Uno degli obiettivi terapeutici è il raggiungimento del 50° centile del rapporto peso/altezza e avere un bambino "paffutello".

L'impatto negativo che le raccomandazioni delle LLGG possono avere nella relazione tra bambino e genitori e, di conseguenza, nello sviluppo psicologico del bambino dovrebbe essere tenuto in considerazione per sperimentare nuovi modelli di presa in carico in alcuni casi specifici.

Le stesse considerazioni potrebbero essere estese ad altri screening neonatali per i quali non si conosce con certezza l'utilità attesa.

Conclusioni

I punti di domanda rispetto al reale vantaggio di una diagnosi precoce dello screening neonatale della FC potrebbero essere ancora tanti. Le risposte non possono prescindere dagli auspici delle LLGG per i futuri studi nel campo della FC: "All studies in infants should include development assessments and quality of life measures that are specific to patients in this age range" [2].

Lo screening infatti porta inevitabilmente a diagnosticare, oltre alle forme classiche, anche delle forme più miti, alcune delle quali sarebbero comparse in età

avanzata, o addirittura non sarebbero emerse; nonché nuove mutazioni prima ignorate, delle quali ancora non si conoscono né il significato né tantomeno la storia naturale. Questo pone, tra l'altro, interrogativi etici sull'opportunità di etichettare come malate delle persone che in realtà forse non lo sarebbero.

L'impatto negativo che le raccomandazioni delle LLGG possono avere nella relazione tra bambino e genitori e, di conseguenza nello sviluppo psicologico del bambino, dovrebbe essere tenuto in considerazione per sperimentare nuovi modelli di presa in carico in alcuni casi specifici. Le stesse considerazioni potrebbero essere estese ad altri screening neonatali per i quali non si conosce con certezza l'utilità attesa. ♦

Bibliografia

- [1] Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica onlus. Screening neonatale della fibrosi cistica. Una rassegna della letteratura. Verona, ottobre 2008.
- [2] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009(6 Suppl):155:S73-93. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001.
- [3] Jadin SA, Grace SW, Zhang Z, et al. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 y of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. *Am J Clin Nutr* 2011;93(5):1038-47. doi: 10.3945/ajcn.110.004119.
- [4] Field T. The effects of mother's physical and emotional unavailability on emotional regulation. *Monogr Soc Res Child Dev* 1994;59(2-3):208-27.
- [5] Chatoor I. Eating and nutritional disorders of infancy and early childhood. In: Wiener JM, Dulcan MK (Eds). *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. American Psychiatric Publishing Inc, 2004, pp. 527-43.
- [6] Stein A, Woolley H, McPherson K. Conflict between mothers with eating disorders and their infants during mealtimes. *Br J Psychiatry* 1999; 175:455-61.
- [7] Lindberg L, Bohlin G, Hagekull B, Palmerus K. Interactions between mothers and infants showing food refusal. *Infant Ment Health J* 1996;17:334-47.

Lo screening neonatale per FC è iniziato, con programmi pilota, alla fine degli anni 70; da allora si sono accumulate molte esperienze e sono stati pubblicati molti dati volti a dimostrarne i vantaggi in termini di miglioramento dell'accrescimento, di prognosi a distanza, di sopravvivenza, di minor complicanze, di risparmio di dolorose peregrinazioni delle famiglie in cerca di una diagnosi.

Questa vasta mole di pubblicazioni può essere criticata, ritenuta non scevra da bias, per qualcuno non sufficientemente convincente. L'analisi di questa letteratura ha però prodotto pronunciamenti da parte di autorità, quali il CDC statunitense nel 2004 e il UK National Screening Committee nel 2006, che hanno decretato che i benefici dello screening sono da considerarsi superiori ai costi (psicologici, economici).

Oggi abbiamo una ragione di più per essere favorevoli e questa è rappresentata dalla concreta possibilità di sviluppo di terapie in grado di agire sulla proteina alterata che sta alla base della malattia, per cui si presuppone che tanto più precocemente questa terapia venga attuata, tanto più saranno prevenuti i danni permanenti.

Di fatto questo screening, di cui in Italia è fatto obbligo alle Regioni dal 1993, è attualmente diffuso in quasi tutti i paesi d'Europa e in tutti gli stati degli USA e milioni di neonati vengono screenati ogni anno. Discutere sulla sua validità è semplicemente anacronistico: lo screening è un dato di fatto delle attuali politiche sanitarie dei paesi avanzati. Quello su cui invece è più che mai attuale e opportuno discutere sono i suoi effetti negativi e su come si possa attenuarne la portata. L'articolo di Conti Nibali mette in evidenza alcuni temi centrali, che proviamo ad analizzare e pone domande a cui proviamo rispondere.

Le diagnosi "mild" - CFSPID

Cerchiamo per prima cosa di sgombrare il campo da un equivoco terminologico: quali sono i bambini con diagnosi "mild"? Trattandosi di una diagnosi per screening, si presuppone che alla diagnosi i sintomi non siano ancora comparsi e quasi tutti i bambini avrebbero pertanto una FC "mild".

E' utile però fare un discorso a sé su una particolare categoria di bambini. Parliamo di quei bambini che, a seguito di una positività dei test di screening, non soddisfano i criteri diagnostici per FC, perché presentano un test del sudore *borderline* e una o due mutazioni non classificate come "causanti FC". Non parliamo pertanto di quei bambini, che hanno una diagnosi certa di



FC, ma che presentano pochi o nessun sintomo al momento dell'osservazione. Queste sono diagnosi di FC e potenzialmente possono manifestare nel corso del tempo, anche in arco breve di tempo, i sintomi della malattia, in maniera più o meno grave.

I bambini del primo caso (screening positivo, sudore ripetutamente *borderline* e 1-2 mutazioni "non-CF causing") non sono purtroppo pochi, rappresentando circa il 25% delle diagnosi e possono considerarsi un effetto indesiderato dello screening. Chi sono questi bambini, come vanno trattati? Sono bambini asintomatici, la cui diagnosi rimane dubbia, che affrontano un lungo percorso diagnostico fatto di molti test del sudore e analisi genetiche approfondite e di cui poco si sa sulla prognosi a lunga distanza. Il problema principale è, come rilevato, quello di rischiare di mettere una etichetta di malattia, e per di più di una malattia importante, a bambini che non possiamo diagnosticare come FC e che, come alcuni studi dimostrano, non avranno sintomi almeno nei primi anni di vita; avranno forse da adulti manifestazioni cliniche, legate a una qualche disfunzione della proteina CFTR (CFTR-Related Disease).

Se così stanno le cose (ma avremo bisogno di maggiori studi per esserne certi), lo screening neonatale non produrrebbe in questi soggetti alcun beneficio, esponendoli invece al rischio di una medicalizzazione impropria e inducendo nelle famiglie una grande ansia, arrivando in alcuni casi a condizionarne le future scelte riproduttive.

Al momento c'è uno sforzo da parte della comunità scientifica internazionale per cercare di ridefinire questi casi. Un recente documento di Consensus Europeo ha coniato una nuova terminologia: "Cystic Fibrosis Screening Positive - Indeterminate Diagnosis" (CFSPID)(1). Il termine, puramente descrittivo, ha l'intenzione di evitare etichette diagnostiche, soprattutto quella di FC, e sgombra il campo da termini come FC "mild" o atipica, che si riferiscono invece ad una espressione di gravità di malattia. Per questo i termini FC "mild" o "atipica" e per contro "FC classica" o "tipica" non andrebbero più usati. Nello stesso documento si propone per questi bambini un follow-up con una visita a 3-6-12 mesi di età, in cui è opportuno eseguire il test del sudore di controllo (suscettibile di modificarsi nel tempo), ma senza alcun altro esame invasivo e soprattutto senza nessun tipo di trattamento.

Nella gestione di questi casi un ruolo molto importante può e deve assumere il PdF che può porsi come interlocutore privilegiato fra Centro FC e famiglia, riferimento verso il primo della situazione clinica del bambino, veicolatore di un messaggio tranquillizzante verso la seconda.

Studi ed esperienze successive si spera portino sempre più a definire questa categoria di soggetti, per la quale allo stato attuale occorre cautela e un'attenzione particolare nella comunicazione alle famiglie. Si auspicano altresì pronunciamenti sui pannelli di mutazioni da adottare negli algoritmi di screening neonatale, che non dovrebbero comprendere mutazioni con incerto significato fenotipico. Proprio perché non si tratta di diagnosi di FC, questa categoria di bambini verrà esclusa dalla discussione successiva e questo penso ridimensionerà un poco gli interrogativi posti.

Le Linee-guida (LLGG)

Il bambino con diagnosi di FC (esclusa quindi la categoria di cui sopra) può anche avere pochi o nessun sintomo al momento della diagnosi per screening, ma non è "normale": alterazioni sono presenti fin dalle prime settimane di vita sia a livello intestinale che pancreatico; sono stati riscontrati deficit nutrizionali molto precoci, anche se l'assorbimento dei grassi è conservato (2, 3). I

bambini possono sembrare sani ed essere malnutriti e una quota consistente di bambini con sufficienza pancreatico alla diagnosi diventa insufficiente nel primo anno. La funzione pancreatico può gradualmente scivolare in una situazione d'insufficienza con effetti sulla nutrizione, di cui vedremo la ripercussione sulla crescita dopo qualche tempo dal suo inizio.

Anche segni della malattia respiratoria sono presenti molto presto con ostruzione bronchiale e infiammazione a livello delle vie aeree: l'introduzione alla diagnosi di un programma fisioterapico si basa su questo razionale (5, 6).

Il primo anno di vita è cruciale per l'accrescimento: la prevenzione della malnutrizione richiede un intervento precoce e tempestivo e quindi una costante sorveglianza della crescita e dello stato pancreatico.

La sorveglianza microbiologica consente l'isolamento di *Pseudomonas aeruginosa*, di cui è noto come l'infezione cronica condizioni pesantemente la prognosi, permettendone l'eradicazione con appropriate terapie.

Queste misure di sorveglianza sono uno degli obiettivi delle visite, ma queste consentono anche un confronto con e fra le diverse professionalità presenti nei Centri (fisioterapista, dietista, psicologo), permettendo ai genitori di familiarizzare con le procedure terapeutiche preventive, ma anche di elaborare e affrontare il vissuto della diagnosi: l'attenzione allo stato emozionale e l'educazione delle famiglie sono parti essenziali della cura. A questo proposito, vorrei aggiungere che si deve evitare che il bisogno di normalità possa divenire la negazione di un problema, con le successive conseguenze sulla compliance: questo è uno dei motivi della necessità di uno psicologo nei Centri.

Fatte le considerazioni sul razionale delle visite di controllo, il loro numero, nel primo anno di vita, è stabilito dalle LLGG (oltre a quelle intorno alla diagnosi) in 5 (2-4-6-9-12 mesi), che sono i tempi canonici previsti per un neonato sano. Fermo restando che la frequenza delle visite dipende dallo stato clinico del paziente, un'integrazione col PdF potrebbe risparmiarne qualcuna; integrazione che è ampiamente auspicata dalle LLGG.

Uno degli effetti che ci si attende dallo screening è quello di ottenere, attraverso una diagnosi e un intervento precoce, una crescita corretta. Un buon stato nutrizionale, una crescita normale, sono parametri clinici da perseguire non solo per sé, ma anche perché correlati con miglior *outcome* respiratorio e quindi in grado di influenzare complessivamente la prognosi della malattia.

Il primo anno di vita è molto importante, sotto questo profilo, perché è un periodo cruciale per la crescita, che avrà influenza sullo stato nutrizionale degli anni successivi. Su questo tema si sono pronunciate le LLGG del Nord Americane del 2009 e due documenti di Consensus Europeo, uno del 2002 e uno del 2010 (6-8). Tutti e tre questi documenti dichiarano esplicitamente che l'obiettivo è quello di ottenere e mantenere una crescita e una velocità di crescita **normali**. Le LLGG nordamericane poi, in base ai dati di registro, secondo cui i bambini con un BMI più alto all'età di 2 anni hanno in seguito migliori *outcomes* polmonari, raccomandano il raggiungimento a quella età, di un rapporto peso per altezza sul 50° centile (Growth Chart 2000, CDC), indicando il 25° centile come la soglia di rischio di malnutrizione, alla quale occorre mettere in atto interventi terapeutici. Il posizionamento sul 50° centile del rapporto peso/altezza non identifica un bambino "paffutello".

Il Consensus Europeo sulla nutrizione del 2002 raccomanda un rapporto peso/peso ideale per altezza oltre il 90% (idealmente > 95%): la soglia del 90% per la definizione di malnutrizione

vale per tutti i bambini, non solo per i pazienti con FC (7). Il Consensus Europeo sulla gestione dei bambini diagnosticati per screening del 2010 afferma che il target di crescita dovrebbe riflettere il potenziale genetico e dovrebbe tener conto dei dati della popolazione di appartenenza (8).

Si ravvisano pertanto due diversi atteggiamenti: uno nordamericano, che indica un obiettivo di crescita minimo su un percentile prefissato, ed uno europeo, che fa una serie di distinguo, basati sui target genetici e di popolazione, potremmo dire più contestualizzato rispetto al paziente. Riguardo al primo sono d'accordo con la critica di Conti Nibali, che sottolinea il rischio di provocare dinamiche relazionali negative intorno alla alimentazione e al rapporto col cibo (e quante ne vediamo anche nei bambini "normali"), laddove si persegua il target indicato acriticamente. Il pericolo di una focalizzazione eccessiva su un'alimentazione ipercalorica, indipendentemente dalle caratteristiche del paziente, è reale e si deve tener in gran conto, non solo per i motivi appena esposti, ma anche perché, come sottolinea Conti Nibali, potrebbe mettere a rischio l'allattamento materno; quantomeno si dovrebbero usare per valutare la crescita nel primo anno di vita, le curve del WHO, come lo stesso CDC raccomanda, perché tengono conto di un congruo numero di bambini allattati al seno.

L'atteggiamento europeo sembra invece più collimare con un'idea di normalità di crescita che vale per tutti i bambini, e che deriva da una valutazione complessiva di diversi parametri, ma che non tiene forse sufficientemente conto del fatto che potrebbe essere utile avere "una riserva" in bambini che hanno molti motivi per crescere meno, adottando cioè un atteggiamento un po' più "preventivo". Questo è un dibattito ancora aperto e se ne è discusso anche in uno degli ultimi Congressi Europei.

Indiscussa invece l'utilità dell'allattamento al seno; oltre a tutti i documenti citati, un Consensus Nordamericano e del UK Trust lo promuovono ed espressamente indicano che i principi di base per il nutrimento dei bambini sani a termine si devono applicare ai bambini con FC, sottolineando i potenziali (ben conosciuti) vantaggi dell'allattamento materno (9, 10). Le stesse LLGG citate segnalano come studi retrospettivi provvedono evidenze dei benefici del latte materno rispetto ai lattini di formula nei bambini FC, contro uno studio, che non trova, sempre nei bambini FC, una differenza significativa tra i due tipi di alimentazione.

Uno dei compiti dei Centri e uno dei benefici dello screening sono rappresentati dall'abilità a iniziare il lavoro con le famiglie nei primi anni di vita, per sostenere l'allattamento al seno e prevenire i problemi alimentari negli anni successivi, dal momento che, purtroppo, i bambini con insufficienza pancreatica e problemi di crescita sono la maggior parte dei diagnosticati. Inoltre, cercare di mantenere un accrescimento regolare richiede un grosso lavoro da parte di specifiche professionalità.

Conclusioni

Emerge attualmente dal processo di screening un numero considerevole di bambini, che non soddisfano i criteri diagnostici di FC; è necessario che questi non siano etichettati e trattati come tali e che la loro cura spetti prevalentemente al PdF, sebbene sia per ora ancora opportuno un blando follow-up clinico in un Centro FC.

E' opportuno invece che bambini diagnosticati come FC in seguito allo screening, anche se asintomatici, siano posti, soprattutto nel primo anno di vita, ad una attenta sorveglianza da parte di un Centro specialistico, dove possano ricevere cure tempestive e una presa in carico adeguata.

Nel corso degli anni sono state prodotte numerose linee-guida, la cui funzione è stata quella di tracciare un quadro generale di riferimento per erogare le migliori cure possibili. Queste tengono conto delle conoscenze del momento e sono pertanto in continua evoluzione e fonte di continua discussione; rappresentano un riferimento all'interno del quale il clinico deve operare con la flessibilità, l'intelligenza e il buon senso dettati dall'aderenza alle condizioni cliniche, familiari e relazionali del singolo paziente, stabilendo la frequenza e l'intensità degli interventi. I pazienti non sono tutti uguali ed i trattamenti non devono essere tutti uguali.

Per quello che riguarda il ruolo del PdF, è ovvio e pleonastico dire che dovrebbe essere integrato come parte attiva nell'intero processo, tutte le linee guida lo auspicano e lo sollecitano. Un bambino con FC non può essere visto solo dal PdF, ma nemmeno deve essere visto solo dal Centro che, a parte il non irrilevante problema della lontananza geografica, non può erogare tutta quella parte di assistenza che è prerogativa della pediatria di base. Sulla modalità di tale integrazione si discute da anni e la questione, nella maggior parte dei casi, è ancora irrisolta e attende soluzioni, anche se non mancano alcune realtà di efficace collaborazione.

Teresa Repetto, CRR per la Fibrosi Cistica, Firenze
(t.repetto@meyer.it)

Riferimenti bibliografici

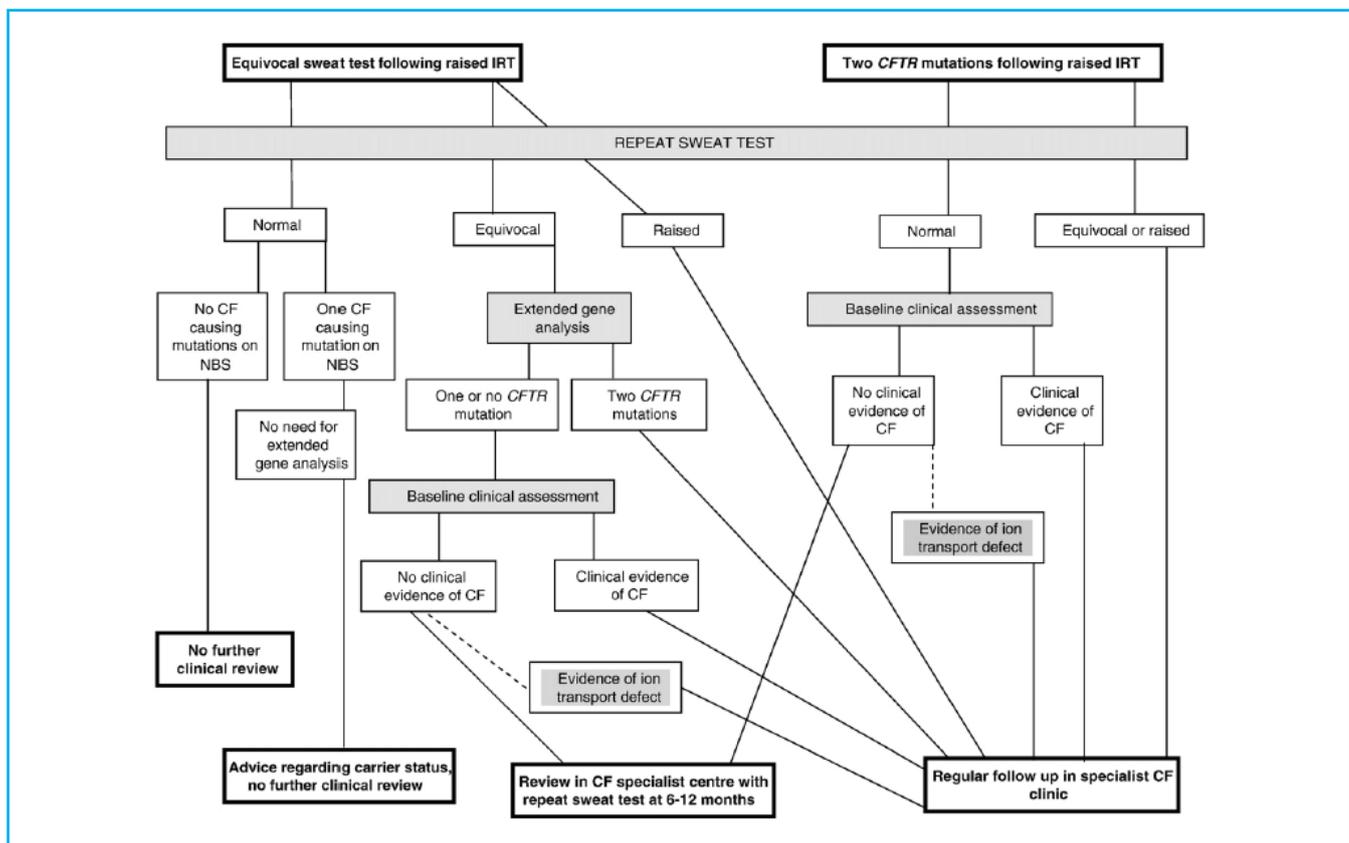
1. Munck A, Mayell S, Winters V et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*; 2015: in press
2. Oppenheimer EH, Esterly JR. Pathology of cystic fibrosis. Review of literature and comparison with 146 autopsied cases. *Persp Pediatr Pathol* 1975; 2:241-78
3. Reardon MC, Hammond KB, Accurso FJ, Fisher CD, McCabe ER, Cotton EK, Bowman CM. Nutritional deficits exist before 2 months of age in some infants with cystic fibrosis identified by screening test. *J Pediatr* 1984; 105:271-74
4. Stafler P, Davies JC, Balfour-Lynn IM, Rosenthal M, Bush A. Bronchoscopy in cystic fibrosis infants diagnosed by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:696-700
5. Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, Robertson CF, Grimwood K. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:500-10
6. Borowitz D, Robinson K, Rosenfeld M et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155:S73-S93
7. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis. A European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75
8. Sermet-Gaudelus I, Mayell S, Southern KW et al. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010; 9:323-29
9. Borowitz D, Bakker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patient with cystic fibrosis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-59
10. Taylor C, Wilson NB, Littlewood J et al. Nutritional management of cystic fibrosis. 2002, Cystic Fibrosis Trust Web site, available at http://www.cftrust.org.uk/about_cff/publication/consensusdoc/C_3500Nutritional_Management.pdf. Accessed January 20, 2009



Recentemente è stato pubblicato su Quaderni ACP un articolo a firma di Conti Nibali, pediatra di famiglia ma anche esperto di FC sullo screening neonatale FC. Questo argomento ancora oggi genera dibattiti, soprattutto perché non sono ancora chiari i benefici derivanti da una diagnosi precoce di FC per effetto dello screening neonatale. La letteratura fino ad oggi ha dimostrato che i vantaggi dello screening neonatale in FC riguardano gli aspetti nutrizionali, mentre non esistono evidenze su vantaggi a livello polmonare, principale causa di morbilità e mortalità in FC.

Per tentare di comprendere quali potrebbero essere i benefici derivanti da un programma di screening neonatale in FC è necessario ricordarci che esistono, anche in Italia, diversi programmi di screening con sensibilità e specificità differenti. *Il primo step* di un algoritmo di screening è quasi sempre il dosaggio della *tripsina immunoreattiva (IRT)*, enzima secreto dal pancreas esocrino che, nei soggetti con FC risulta elevato (tranne nei soggetti con ileo da meconio, in cui può anche risultare negativo) nei primi giorni di vita. Già a questo step la scelta del cut-off può selezionare popolazioni di neonati in maniera più o meno sensibile. *Il secondo step* dello screening è ormai quasi ovunque *l'analisi del gene CFTR* con un pannello di mutazioni in genere limitato e che comprende quasi solo mutazioni che sappiamo essere causali di malattia. La detection rate del pannello di mutazioni in uso incide sulla probabilità di individuare neonati affetti da forma classica di FC (2 mutazioni che causano FC) o forma correlata a FC o soggetti portatori (1 sola mutazione che può causare o non causare FC). In genere il *3° ed ultimo step* del programma di screening è sempre il *test del sudore* che serve a confermare la diagnosi di FC. Questo test se positivo, quindi con cloro sudorale >60mEq/L, conferma la presenza della forma classica di FC che può avere interessamento pancreatico (confermato da valori di elastasi pancreatica <100mg/dl) ma anche solo interessamento polmonare che in epoca neonatale può non essere clinicamente manifesto. Il cloro nel sudore però può anche cadere nell'intervallo intermedio (tra 30 e 60 mEq/L in un range di età <6 mesi di vita) che, se confermato con un secondo test, indirizza all'indagine genetica estesa a tutto il gene CFTR.

Figura 1: algoritmo diagnostico per le forme che non soddisfano i criteri di diagnosi di FC a seguito dello screening neonatale (3)



Questa situazione può sfociare in almeno 4 scenari possibili (Fig. 1):

1. si individuano 2 mutazioni severe che confermano la diagnosi di FC classica;
2. si trova 1 mutazione che causa FC e 1 mutazione che non causa FC o 2 mutazioni che non causano FC, quindi si configura il quadro di forma correlata ad FC;
3. si individua 1 sola mutazione per cui il soggetto viene definito portatore sano, ma è opportuno tenerlo in osservazione nel tempo per vedere se compaiono segni clinici suggestivi di malattia e ripetere nel tempo il test del sudore;
4. non si trova nessuna mutazione per cui il neonato viene tenuto in osservazione nel tempo per vedere se compaiono segni clinici suggestivi di malattia e si ripete il test del sudore. Infine il test del sudore può essere negativo (cloro <30 mEq/L <6 mesi di età) e se era presente 1 mutazione il soggetto viene definito portatore sano, altrimenti in assenza di mutazioni a carico del CFTR il soggetto viene definito sano, o meglio a basso rischio di FC, infatti non va dimenticato che alcune forme, soprattutto non classiche di FC, possono sviluppare segni isolati di malattia (poliposi nasale, pancreatite, infertilità, ecc) o sintomi sfumati anche in età adulta.

Ai risultati dei test appena illustrati ovviamente si devono affiancare altri elementi come la familiarità per la FC e la clinica, che però in questa fascia d'età può essere assolutamente negativa.

A fronte di questo schema molto semplificato degli scenari possibili che possono emergere da un programma di screening neonatale FC è evidente che la sola diagnosi pone i clinici di fronte a grossi dilemmi che devono orientare verso un atteggiamento più orientato alla prevenzione che all'ipermedicalizzazione. Non va altresì dimenticato che la diagnosi di FC resta una diagnosi su base clinica in cui gli esami di laboratorio hanno lo scopo di supportare l'ipotesi diagnostica.

Cosa dicono le Linee Guida?

Le linee guida (LLGG) nord americane, pubblicate in 4 articoli nel 2009 su *Journal of Pediatrics*, in realtà pongono l'accento proprio sulle problematiche diagnostiche legate all'esito dello screening neonatale in FC e distinguono nettamente i percorsi assistenziali tra le forme classiche e le forme non classiche definite attualmente "sindromi metaboliche correlate a CFTR" (*CFTR-related metabolic syndrome*: CRMS), che invece in passato si definivano genericamente atipiche (1, 2).

L'articolo pubblicato su *Quaderni ACP 2014* relativo allo screening neonatale per la fibrosi cistica pone indubbiamente importanti considerazioni riguardo alle problematiche di comunicazione alle famiglie, d'interventi assistenziali e di presa in carico del paziente. Sicuramente il ruolo del pediatra di famiglia (PdF) è fondamentale nel suo ruolo di tramite con la famiglia e con il Centro FC. È importante sottolineare che lo screening può evidenziare sia le forme classiche che le forme atipiche.

Per le forme classiche di FC è mandatario seguire le LLGG internazionali della Cystic Fibrosis Foundation (CFF) dettate dal gruppo di Borowitz, perché la prognosi e l'aspettativa di vita si giocano in gran parte nei primi 2 anni di età soprattutto in termini di interventi nutrizionali e prevenzione respiratoria (1).

Per le forme non classiche la gestione assistenziale può essere molto più *soft* e gli accessi al centro FC possono essere molto ridotti. Qui diventa fondamentale la figura del PdF (*competente*, come definito da Conti Nibali) come supporto per la famiglia e per il Centro FC, che può delegare a lui una buona parte dell'attività di sorveglianza e di riscontro precoce dei primi segni o sintomi di FC. Ne deriva quindi la necessità che il PdF si preoccupi di acquisire la necessaria competenza in FC allo scopo di saper informare adeguatamente ed alleggerire il carico psicologico della famiglia con bambino FC.

Nelle LLGG della CFF, sempre di Borowitz, riguardanti le forme CRMS si pone infatti grande attenzione all'intervento del PdF ed alla sua stretta collaborazione con il Centro FC (2):

"...Families will be making more visits to their Primary Care Provider (PCP) than to CF specialist during the first 2 years of life..."; "...The CF specialist should communicate directly with the PCP to explain the implications of CRMS immediately after the initial assessment. The PCP should contact the CF specialist if an infant with CRMS is not gaining weight, has loose stools or flatus, has abdominal pain, or respiratory symptoms such as coughing or wheezing that do not resolve in 2 weeks..."

In questi documenti grande enfasi è riservata all'aspetto comunicativo: difficile è comprendere non solo per la famiglia ma anche per il PdF il significato della diagnosi di FC nella

forma classica (con o senza insufficienza pancreatica) e ancor più della diagnosi di forma non classica e le relative implicazioni in termini di assistenza e di intervento terapeutico. In linea generale per le forme non classiche di FC (CRMS) lo schema base di follow-up al centro specializzato FC suggerito comporta solo 3 visite nel primo anno di vita e poi con cadenza annuale (a differenza delle forme classiche in cui le visite sono mensili nel 1° anno ed ogni 2-3 mesi nel secondo anno di vita); per il resto del tempo il neonato è affidato alle cure del pediatra di famiglia. Se dovessero comparire segni o sintomi suggestivi di FC ovviamente lo schema verrà conseguentemente modificato.

Per quanto attiene l'alimentazione le linee guida della CF Foundation dedicano un intero paragrafo al legame madre-figlio con forma classica di FC sia allattato al seno che nutrito artificialmente (1). In questo testo si cerca di incentivare l'allattamento al seno ma si raccomanda anche di sorvegliare la crescita perché un adeguato stato nutrizionale previene il declino della funzione respiratoria nelle età successive.

Anche la Società Europea FC ha pubblicato nel 2009 le linee guida per la migliore gestione dei neonati positivi allo screening neonatale FC e sta per essere pubblicata la revisione a questo documento con particolare attenzione alle forme con diagnosi incerta (3, 4).

Conclusioni

Concordiamo con quanto afferma Conti Nibali sulla necessità di una gestione *soft* dei soggetti FC asintomatici individuati dallo screening neonatale e sulla necessità di un vissuto di "normalità" da conferire a tali soggetti, così come affermato nelle specifiche LLGG di Borowitz sulle forme CRMS (2). Siamo altresì convinti che una stretta collaborazione tra Centro FC e PdF curante possa facilitare ed avviare a molte delle problematiche emerse. Questo approccio assistenziale in rete risulta inoltre essere in linea con i nuovi modelli previsti dai piani sanitari nazionale e regionali.

R. Gagliardini e N. Cirilli, CRR per la Fibrosi Cistica, Ancona
(rolando.gagliardini@ospedaliriuniti.marche.it)

Riferimenti bibliografici

1. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009(6 Suppl); 155:S73-93
2. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. *J Pediatr* 2009(6 Suppl); 155:S106-16
3. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009 May;8(3):153-73
4. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, Castellani C, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Jan;8(1):71-8



L'articolo di Sergio Conti Nibali solleva una serie di riflessioni e permette di puntualizzare alcune prassi dei Centri specialistici per la fibrosi cistica. Rispetto allo screening neonatale per la fibrosi cistica (FC), se anche si condivide l'opinione che, "a tutt'oggi non vi è una dimostrazione incontrovertibile dell'efficacia dello screening sui principali outcome", dobbiamo aggiungere che gli "acclarati miglioramenti di natura nutrizionale e di auxologia" non appaiono una ricaduta così scarsamente significativa, considerato anche che è stata attribuita alla diagnosi precoce tramite screening la prevenzione del deficit cognitivo da deficit di vitamina E e che un accrescimento staturo-ponderale adeguato influenza positivamente lo stato polmonare del paziente e la sua possibilità di ritardare il progredire della malattia (1, 2).

Rimandiamo comunque la discussione degli aspetti nutrizionali e seguiamo il ragionamento di Conti Nibali su quelle che l'Autore sembra considerare le ricadute negative dello screening. Egli giustamente rileva come "oltre alle forme classiche, anche quelle forme più miti, alcune delle quali sarebbero comparse in età avanzata, o addirittura non sarebbero emerse; nonché nuove mutazioni prima ignorate, delle quali ancora non si conoscono né il significato né tanto meno la storia naturale" vengono rilevate attraverso lo screening. Molto spesso queste forme rientrano nella "CFTR-related metabolic syndrome", una condizione caratterizzata da risultati equivoci ai fini della diagnosi di Fibrosi Cistica mediante screening neonatale (valori elevati di tripsina immunoreattiva, test del sudore < 60mEq/L e meno di due mutazioni che causano la malattia). Questa situazione non è infrequente (il rapporto tra casi certi di FC e "CFTR-related metabolic syndrome" è stato riportato essere pari a 2:1) e quando riscontrata più avanti nella vita in soggetti che giungono all'osservazione per sintomi (spesso interessanti un singolo organo, tra i quali si annoverano la pancreatite o l'infertilità maschile) viene definita con il termine di "FC atipica", oppure "FC non classica" o con quello di "CFTR-related disorder".

Nel caso invece dei lattanti con "CFTR-related metabolic syndrome" identificati con screening neonatale, i sintomi sono assenti e, come giustamente riportato da Conti Nibali, poco si sa sulla storia naturale di questa condizione. Per tali ragioni esistono linee guida distinte da quelle adottate per il bambino con diagnosi certa di FC, che prevedono un numero inferiore di controlli (due visite nel corso del primo anno e una visita all'anno successivamente), la ripetizione del test del sudore a 2 e 6 mesi di vita ed eventualmente il sequenziamento dell'intero gene (3). E' anche raccomandato un esame colturale del tampone faringeo o aspirato nasofaringeo, secondo le linee guida microbiologiche della FC ad ogni visita di controllo. Queste linee guida sono state redatte avendo bene in mente il rischio di attribuire un'etichetta medica a bambini che potrebbero non sviluppare alcun problema CF-correlato. D'altra parte si sente chiara la responsabilità di monitorare questi bambini presso un centro FC per non trascurare la comparsa di segni e sintomi suggestivi, eventuali modificazioni delle concentrazioni di cloro nel sudore o per riconsiderare il ruolo del genotipo; tutti questi fattori possono portare alla diagnosi di FC, eventualità nella quale il bambino e la sua famiglia hanno diritto di conoscere la situazione e disporre di adeguate cure. Come detto, i dati sull'evoluzione della "CFTR-related metabolic syndrome" sono scarsi, ma complessivamente sembrano indicare che, anche se la maggior parte di questi

bambini rimangono asintomatici con buona crescita, una parte non trascurabile può sviluppare segni e sintomi di FC, tra cui anche infezione da *Pseudomonas* del tutto asintomatica (4).

Allargando un pochino la prospettiva possiamo dire che, se riteniamo giusto che le persone possano disporre delle informazioni che riguardano sia la loro salute sia gli eventuali rischi riproduttivi – e per questo tanto si cerca di fare per avviare uno screening di popolazione dei portatori delle mutazioni FC – non vi è ragione perché i genitori non debbano sapere che un loro figlio ha un genotipo FC e che ciascuno dei genitori è, quindi, un portatore sano. Detto ciò, gli "interrogativi etici sull'opportunità di etichettare come malate delle persone che in realtà forse non lo sarebbero" non hanno a che fare con lo screening come tale bensì con il modo in cui ne vengono gestiti i risultati. Certamente c'è stato un periodo, coincidente con la scoperta del gene e le attese ad essa collegate, durante il quale il genotipo può aver giocato un ruolo non secondario nel processo di comunicazione della diagnosi. Ciò è stato sicuramente frutto delle proiezioni di attese di guarigione della malattia che ha fatto sì che fossero messi in ombra fattori ugualmente rilevanti come le abitudini di vita e la qualità e costanza delle cure. Dunque rilevare attraverso lo screening un genotipo di cui "non si conoscono né il significato né tanto meno la storia naturale" non dovrebbe equivalere a "etichettare come malate delle persone che in realtà forse non lo sarebbero". Una corretta comunicazione circa i risultati dello screening, in questi casi, dovrebbe proprio includere l'informazione che non si hanno dati circa la capacità di tali mutazioni di produrre sintomi e dunque anche il tipo ed il ritmo di follow-up dovrebbero risentire di questo aspetto. In altre parole, in questi casi non c'è alcuna ragione di comunicare uno stato accertato di malattia, ma piuttosto è importante comunicare ai genitori lo stato di portatori di mutazioni FC e di offrire al bambino solo dei controlli non così serrati come calcolato dall'Autore. Men che meno appare opportuno un ricovero se il bambino non presenta sintomi che lo richiedano in modo specifico.

Purtroppo assai spesso si usa il termine etico non a proposito. È certamente etico dare ai genitori le informazioni di cui si dispone circa il loro stato di portatori di mutazioni FC perché conoscere questa notizia è precisamente un loro diritto. Ciò che non è etico è confondere ciò che sappiamo con ciò che temiamo o presumiamo. In altri termini, i genitori devono conoscere ciò che la medicina sa e ciò che ignora e devono essere messi in grado di fare scelte autonome e consapevoli disponendo di informazioni adeguate. Quindi non è etico che siano gli operatori a decidere ciò che deve essere comunicato ai genitori. Piuttosto il loro dovere è quello di assicurarsi che i genitori abbiano compreso l'informazione data loro: diversamente non è possibile alcuna scelta "informata".

Come giustamente rileva l'Autore, siamo passati da un'epoca in cui prevaleva il numero di diagnosi per sintomi, con l'ovvia conseguenza che la progressione della malattia potesse essere già così avanzata da non dare grandi margini di miglioramento, ad un'epoca – quella dello screening appunto – in cui il nuovo diagnosticato è un bambino apparentemente sano che spesso solo un esame di laboratorio indica come in grado di "presentare tutta una serie di sintomi o problemi nel corso della vita". Non possiamo non ribadire ancora una volta il fatto che ogni strumento può essere usato bene o meno bene. Dunque lo stesso vale per lo screening, che può essere una risorsa per dare delle informazioni che permettono decisioni consapevoli



o può essere usato come un vincolo che imprigiona in una condizione di malattia senza sfumature né differenze, mentre la personalizzazione – a tutti i livelli – dovrebbe caratterizzare una medicina evoluta. Questo concetto assume un rilievo senza pari quando si imputa allo screening il fatto che il “papà e la mamma di questo bambino diagnosticato per screening sono genitori che avrebbero voluto (dovuto?) confrontarsi con il loro bambino e che invece spesso si confrontano con una malattia sebbene ancora, a volte, non espressa”. Cosa diventi immagine e cosa diventi sfondo dipende non poco dai messaggi ricevuti in quella che viene denominata comunicazione della diagnosi. Questo è un incontro tra persone che può cambiare, quando non condizionare, vita e comportamenti sanitari di una famiglia. Questo delicatissimo momento può trasformare un bambino percepito come sano in un malato cronico o può far sentire alla famiglia di avere trovato un supporto che consentirà al bambino una vita normale, ma non nel senso inconsapevole per cui la maggior parte delle persone pensa di avere diritto ad una buona salute, ma in modo consapevole assumendo un’ottica di prevenzione. Dunque, quanta sia la “forza dirompente” con cui lo screening “si intromette nel primo periodo della vita di un bambino e, dunque, nella relazione che si stabilisce con i genitori accidentati” dipende da come viene impostata la comunicazione dei risultati dello screening e da come chi comunica è capace di entrare in relazione con quella specifica coppia di genitori che ha di fronte.

Apprezziamo molto il fatto che l’Autore dichiari di aver “imparato a valorizzare molto questo periodo” poiché sa “che dallo stile di accudimento, e perciò da tutto quello che lo può influenzare, dipende molto lo stato di “salute” del bambino”, tuttavia questa consapevolezza non è un reperto così frequente come ci si potrebbe augurare. Diverse volte i genitori – proprio al primo colloquio – riferiscono che il loro Pediatra di Famiglia ha detto loro che il bambino non può avere la fibrosi cistica (anche quando il genotipo è di quelli di cui ben si conoscono il significato clinico e la storia naturale) perché sta troppo bene! Altre volte accade che, venuto a conoscenza dell’appuntamento presso il Centro FC per il primo colloquio, il Pediatra di Famiglia si auguri che sia un errore perché altrimenti sono solo sofferenze!

Lo screening non è un fatto isolato gestito solo dal Centro FC, è un processo con ricadute complesse che possono essere gestite in modo virtuoso o vizioso, a seconda delle caratteristiche personali degli individui coinvolti, siano essi i genitori o gli operatori sanitari. Siamo tutti d’accordo che l’instaurarsi del legame di attaccamento è una fase cruciale della vita di un essere umano, ma dobbiamo essere consapevoli che tanti sono gli ostacoli che possono frapporsi e non solo lo screening. Questo ci dà, implicitamente, una risposta alla domanda posta da Conti Nibali circa la miglior prassi, nell’interesse dei bambini screenati e delle loro famiglie, ossia se sia meglio avviare sin da subito un programma di controlli con annesso ricovero in un Centro specializzato, o piuttosto se questi bambini hanno bisogno di essere seguiti dal loro PdF (competente) come tutti gli altri bambini e avere un accompagnamento “soft” da parte del Centro di riferimento. Prima di tutto vorremmo dire che la prassi del ricovero al momento della diagnosi non è una prassi condivisa né a livello nazionale né a livello internazionale. Nel nostro Centro, se il bambino non ha particolari problematiche cliniche che richiederebbero comunque un ricovero, questa prassi non viene attuata. Inoltre non ci pare nell’interesse del paziente

e della famiglia la contrapposizione che ci sembra di cogliere nelle parole dell’Autore tra il Centro ed il PdF. Certamente sarebbe meglio un lavoro in sinergia in cui la famiglia venga informata dei contatti tra i suoi principali riferimenti sanitari per la salute del proprio figlio, sapendo così di poter contare su una visione univoca della situazione clinica di questo bambino. Non c’è un hard contrapposto ad un soft: esistono operatori che lavorano più o meno bene.

Le LLGG propongono un immediato contatto entro uno-tre giorni con la famiglia del neonato perché l’esperienza ha insegnato che, in mancanza d’informazioni aggiornate ed affidabili è facile cominciare a cercare di immaginare il futuro del proprio figlio attraverso ciò che si legge in internet, esperienza spesso dannosa o almeno inutile poiché quello che si trova nei vari siti non è “la” verità; sono informazioni che, nella migliore delle ipotesi, riguardano alcuni, ma non tutti i pazienti con FC ed è impossibile, per dei genitori che magari sentono parlare di FC per la prima volta in vita loro, discriminare ciò che li può riguardare e ciò che invece non toccherà la vita del loro bambino. Certamente questo è l’ideale che però non resta tale. Ogni ideale viene poi declinato nella realtà attraverso l’incontro tra persone specifiche in un determinato momento e in questa circostanza gli eventi possono rappresentare un conforto ed un sostegno per i genitori oppure un momento di paura e dolore che può anche lasciare segni indelebili. La relazione che si stabilisce tra genitori e chi li accoglie al Centro FC è qualcosa di unico anche se le conseguenze – nel bene e nel male – possono essere durature.

Per tutte le motivazioni elencate non concordiamo con l’Autore circa il fatto che una mamma con un bambino apparentemente sano, ma con FC diagnosticata allo screening, può perdere un bisogno di normalità espresso attraverso bisogni, attese, domande, paure che riguardano, per esempio, l’accudimento, l’allattamento e l’alimentazione in generale, la crescita. Il numero di controlli presso il Centro aumenta mediamente quando ci sono problemi clinici, altrimenti, nel caso di un bambino completamente asintomatico e privo di qualunque sintomo, il numero di controlli presso il Centro è, nella nostra prassi, inferiore. A maggior ragione ciò è vero quando c’è ottima sintonia con il PdF.

Conveniamo assolutamente con Conti Nibali circa il fatto che “lo stato di benessere di un bambino “normale” dipende solo in parte dal suo percentile peso-altezza; anzi, uno degli obiettivi principali del lavoro del PdF è di aiutare i genitori a valorizzare tutto il resto per capire se un bambino sta bene o no; bambini con percentili ottimali possono crescere “male” e viceversa”. Per questo motivo non ci troviamo in accordo con la sua lettura della realtà FC, secondo la quale una eccessiva attenzione ad aumentare l’apporto calorico sin dalla nascita potrebbe scoraggiare l’allattamento al seno in favore di formule “iper caloriche”. È certamente questa la linea adottata da diversi Centri, ma non è questa la nostra politica che utilizza formule idrolizzate piuttosto che latte materno solo in presenza di grave insufficienza pancreatica o di ileo da meconio, ma non certo di routine e tanto meno come strumento per ottenere un bambino “paffutello”. Inoltre vorremmo ricordare che la crescita di ogni bambino non può prescindere dalle caratteristiche dei genitori, per cui un buon Centro FC non dovrebbe avere un target valido per tutti, quanto perseguire il migliore obiettivo per ciascun bambino considerando le sue caratteristiche personali. La preoccupazione, e gli eventuali interventi, scattano certamente quando si ravvisa chiaramente



scarso accrescimento, malnutrizione e/o quando la situazione generale del bambino facilita lo sviluppo di complicanze che dovrebbero essere arginate, dato che si tratta appunto di bambini screenati il cui vantaggio dovrebbe proprio essere quello di ritardare il progredire della malattia di base. Dunque siamo di nuovo di fronte ad un problema di relazione con le famiglie. Certamente è comune che le attese dei medici diventino quelle dei genitori. Tuttavia ciò è valido sia per i Centri FC sia per i PdF. Inoltre molto ci sarebbe da dire non solo sulla popolazione con FC, ma anche sulla popolazione sana. Quanti sono oggi i bambini affetti da obesità, pur non avendo alcuna storia di malattia cronica? Certamente la popolazione dei bambini e adolescenti con FC, proprio grazie al contatto abituale con i Dietisti dei Centri, hanno abitudini alimentari più sane di molti loro coetanei con una dieta contrassegnata da fast food e simili. Come molto saggiamente sostiene l'Autore, quando accade che i genitori diano più attenzione alle calorie del cibo piuttosto che a una "normale" relazione con il cibo, ciò è frutto di educazione. Ma questo di nuovo ci richiama a quanto già detto: le persone possono essere "educate" in direzioni diverse. L'attenzione al paziente richiede tempo e dedizione; questo non è uno "spreco" quanto piuttosto un "investimento". Infatti quanto più genitori e bambino sono oggetto di attenzione e quanto più riusciranno a comunicare efficacemente con gli operatori, tanto più saranno aderenti alle terapie cui avranno accettato di sottoporsi. Infatti un aspetto che l'Autore sembra trascurare è il fatto che non basta richiedere l'adesione ad una prescrizione perché questa avvenga. Anzi è vero esattamente il contrario: pazienti e famiglie non convinti decidono di fare a modo loro ignorando tutti gli obiettivi e gli ideali posti dai medici.

L'alimentazione è certamente una funzione importantissima per la madre che sente l'esclusività del suo ruolo nei confronti del bambino quando lo allatta. L'impossibilità di allattare – quando ciò accade per i motivi più vari – non preclude ad una madre lo sviluppo del rapporto col proprio figlio, né di permettere ai segnali emotivi di influire sulla comunicazione dei bisogni, dei desideri e del piacere e sulla stabilizzazione dei ritmi biologici. Se così fosse saremmo ancora fermi ai rilievi della psicanalisi degli albori, secondo cui il legame madre figlio si stabiliva grazie alla funzione nutritiva della madre. Gli studi condotti da Harlow sui Macachi Rhesus a metà del XX secolo hanno dimostrato come l'elemento patologizzante fosse la separazione dalla madre (5, 6). Dunque ciò che protegge da fattori di rischio è la qualità del legame di attaccamento: un attaccamento sicuro è ciò che permette di far crescere un bambino in modo sano e sereno (7). Anche se i testi che riportano i risultati di questi studi non sono recenti, ciò che questi Autori hanno dimostrato mantiene intatta la propria validità attraverso i decenni e ha rappresentato la pietra miliare di quel fenomeno definito umanizzazione dei reparti ospedalieri di pediatria. La scoperta della connessione tra legame di attaccamento e separazione dalla madre ha fatto in modo che i bambini non fossero più considerati dei ricoverati come gli adulti, ma ha fatto sì che le madri potessero restare accanto ai loro bambini durante l'ospedalizzazione (8).

L'alimentazione certamente risente delle caratteristiche di personalità e dello stato d'animo della madre o caregiver (chiamiamo così chi si occupa stabilmente di un bambino proprio perché la qualità del legame tra il bambino e chi se ne occupa stabilmente non dipende dalla funzione

dell'allattamento al seno). Più facilmente madri che, a loro volta, hanno avuto o ancora hanno disturbi del comportamento alimentare, faticano a "riconoscere empaticamente i segnali di fame e sazietà nel bambino e di regolazione degli stati affettivi del bambino". Allo stesso modo richieste e pressioni eccessive sulla madre possono avere lo stesso effetto, causando disturbi alimentari precoci nei bambini. Torniamo ancora alla qualità della relazione non solo tra madre e bambino, ma anche tra la madre e chi la sostiene in questo delicato compito. Tra questi sostenitori, che talvolta possono non riuscire ad essere tali, dobbiamo certamente annoverare i sanitari (del Centro FC così come PdF) che ruotano attorno alla diade madre-bambino.

Le raccomandazioni delle LLGG citate dall'Autore dovrebbero essere temperate da ciò che la psicologia ha dimostrato da decenni e che si trova in altre LLGG non meno importanti. Condividiamo dunque il suggerimento di Conti Nibali circa la necessità di sperimentare nuovi modelli di presa in carico specifici per le esigenze dei diversi pazienti, ricordando che, se è vero che non tutto ciò che la scienza permette di fare dovrebbe essere fatto (argomentazione adatta alle criticità evidenziate da Conti Nibali circa lo screening neonatale per FC), è altrettanto vero che una cura efficace non può prescindere da una relazione significativa, caratteristica che dovrebbe appartenere in modo irrinunciabile a qualunque interscambio tra genitori e sanitari.

Carla Colombo e Rita MV Nobili, CRR per la Fibrosi Cistica, Milano
(carla.colombo@unimi.it)

Riferimenti bibliografici

1. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005; 147(3 Suppl):S51-6
2. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(6):505-9
3. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sadoska KA, Robinson KA, Rock MJ, Farrell PM, Sontag MK, Rosenfeld M, Davis SD, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009; 155(6 Suppl):S106-16
4. Ren CL, Desai H, Platt M, Dixon M. Clinical outcomes in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) related metabolic syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(11):1079-84
5. Harlow H, The nature of love, *American Psychologist*, 1958, vol. 13:573-685
6. Spitz RA, *Il primo anno di vita del bambino*, Giunti Editore, 1962, 2009
7. Bowlby J, *Una base sicura Applicazioni cliniche dell'attaccamento*, Raffaello Cortina Editore, Milano, 1989
8. Robertson J, *Bambini in ospedale*, Feltrinelli, Milano, 1973



OPINIONI

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

MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

La SIFC ha previsto in questo triennio di predisporre per la comunità FC italiana un indirizzo generale sull'organizzazione dell'assistenza agli adulti. Già nei 5 anni passati vi sono state più occasioni per analizzare e riflettere sulle esperienze di alcuni Centri: queste esperienze, molto eterogenee tra di loro, hanno alla base strategie e scelte diverse, che riflettono convinzioni ma anche un framework e spinte locali specifiche. Crediamo che le ipotesi organizzative debbano confrontarsi molto con i vissuti, le esperienze e le ragioni degli adulti con fibrosi cistica e dei loro familiari. Per queste ragioni, abbiamo pensato utile raccogliere in questo e nei prossimi numeri della rivista, le loro opinioni e le loro storie, con lo scopo di rendere il dibattito su questo tema a più voci.

Arianna, genitore

Sebbene non abbia avuto un'esperienza diretta circa il passaggio da un centro FC per bambini ad uno per adulti (nel primo centro in cui mia figlia è stata seguita non vigeva alcuna differenziazione in tal senso), credo che il passo verso un distinguo di strutture possa essere una buona mossa affinché i pazienti vengano scortati – da uno staff sempre ed egualmente competente – verso un approccio graduale con la patologia.

Può essere troppo forte, per un bimbo, la vista di un paziente adulto, provato da sofferenze e lunghe degenze, in ossigenoterapia; e può, del resto, essere fonte di disagio, per il paziente adulto, lo sguardo o la domanda di troppo di un bimbo. Anche volendo prescindere dall'aspetto psicologico della questione, la separazione delle strutture costituirebbe una precauzione in più per arginare la trasmissione di batteri spesso presenti in pazienti adulti. Questo naturalmente in linea teorica: l'esperienza della FC (che sia fatta come paziente, come medico, come genitore) insegna quanto severa e sfaccettata essa sia e come, pertanto, non sia possibile astrarre dai singoli casi.

Differentemente, non credo che un medico per l'adulto FC debba avere competenze diverse rispetto a un medico pediatra. È forse, semmai, più una questione d'approccio: benché il nostro primo centro non avesse due strutture per adulti e bambini, capitava che alcuni medici avessero più a che fare con pazienti adulti e non sempre si è trattato di contatti positivi. Essere diretti e chiari è un pregio, ma esserlo troppo può diventare un demerito; sono dell'idea che un paziente cronico e degenerativo meriti in ogni caso e a qualsiasi età una certa cautela nel trattare di aspettative di vita, di progetti e, perché no, anche di speranze, anche considerato che il paziente adulto ha un rapporto diretto con il suo medico, non "edulcorato" dalla figura del genitore.

Il passaggio da una struttura all'altra dovrebbe, a mio avviso, essere supportato dall'affiancamento di uno psicoterapeuta (quotidiano tanto quanto un fisioterapista) che aiuti, con il giusto equilibrio tra determinazione e dolcezza, a prendere coscienza e accettare la malattia e la potenzialità del suo progresso in maniera, se non indolore, di certo meno traumatica possibile.

Ancora, e qui mi baso su un'esperienza personale recente, l'esigenza di un *centro di fibrosi cistica* è fondamentale! Mai ipotizzabile l'idea, come talvolta accade (o per i pazienti adulti, o in generale, specie in Europa), che pazienti FC possano essere seguiti in un reparto di pneumologia: c'è il rischio di possedere conoscenze "solo teoriche" su determinati casi e situazioni (importantissimo, ad esempio, l'aspetto batteriologico) e di scadere in errori grossolani assolutamente da evitare in una patologia così complessa che, in quanto tale, esige il trattamento da parte di una équipe estremamente specializzata, competente e piena di umanità, quale è quella da cui mia figlia ha la fortuna di essere seguita.

Marina, adulto

Sono Marina, ho 23 anni e sono una paziente FC. Quando mi è stata proposta questa intervista ho accettato, interpretandola come un'opportunità per raccontare la mia esperienza vissuta da paziente pediatrico e quella attuale da adulto.

Il centro regionale in cui sono seguita ha subito molti cambiamenti nel corso degli anni sia a livello strutturale che organizzativo, di fatto sono stata trasferita nel reparto pediatrico che si stava creando all'età di 14 anni circa e da un paio



d'anni sono seguita nuovamente dai medici del reparto adulti. Il centro si trova in una struttura unica ed è diviso per reparti e questo secondo me aiuta molto nel momento del passaggio perché crescendo comunque a contatto con il personale del reparto adulti, anche se non a stretto contatto, permette ai pazienti di familiarizzare con l'ambiente e rendere quindi meno ostile il cambio. È anche giusto che i bambini FC crescano vedendo la realtà degli adulti, sapendo che durante la vita potranno trovarsi ad affrontare momenti duri ma che non perderanno mai il sorriso. Spesso mi capitò di vedere pazienti adulti che stavano attraversando periodi difficili ma li ricordo sempre tenaci e con gran voglia di vivere nonostante le situazioni che stessero affrontando. Da un certo punto di vista tutto ciò porta anche a farsi un'auto-analisi e può essere un incentivo per curarsi bene e fare il massimo per mantenere la malattia più stabile possibile.

Se i centri invece sono completamente separati l'uno dall'altro il momento del passaggio è un po' come un salto nel buio e risulta più difficile adattarsi al nuovo ambiente. Per me quindi è giusta una separazione tra pediatria e reparto adulti ma all'interno di una stessa struttura in modo che non sia netta. Questo anche perché oltre ad una questione organizzativa, bambini e adulti vivono due fasi diverse della vita e molto spesso della malattia. È quindi necessario a mio parere anche un diverso approccio soprattutto per fare in modo che eventuali domande possano ricevere risposte adeguate da professionisti preparati a trattare quei temi che rispettivamente bambini, adolescenti e adulti si troveranno a dover affrontare. Per fare un esempio, entrando nell'età adulta si inizia a pensare a come gestire il proprio futuro, si può desiderare una propria famiglia con dei figli nonostante la malattia e quindi il medico di un adulto si trova a dover far fronte a domande e dubbi diversi rispetto a quelli che si trova a rispondere solitamente un pediatra. Lo specialista FC credo non si valuti solo sulle competenze che riguardano la malattia ma anche sul rapporto che riesce a stabilire con i pazienti. Un paio d'anni fa mentre ero ancora seguita nel reparto di pediatria passai un anno all'estero, prima di partire parlai con il medico che mi seguiva per capire come potevo gestire le fisioterapie e i farmaci lontano da casa e la sua disponibilità tanto prima come durante il periodo fu importante per me perché anche lontano da casa sapevo di avere un punto di riferimento su cui contare. Su questo aspetto ho avuto qualche difficoltà dopo esser passata al reparto adulti. I pazienti sono tanti e come sappiamo il personale non è mai abbastanza però ho notato nella mia esperienza personale una difficoltà di organizzazione nel cercare di creare dei rapporti stabili tra pazienti e medici. Sul piano professionale non discuto perché sono tutti grandi professionisti FC ma il fatto che ad ogni controllo possa esserci un medico diverso a volte destabilizza perché ovviamente si creano delle preferenze a livello di comunicazione ed è più facile relazionarsi con un medico con cui si ha una buona intesa.

CENTRI A CONFRONTO



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 *Stafilococco 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.

Quelli sopra riportati sono i quesiti sottoposti a diversi CRR. Nei numeri precedenti di Orizzonti FC abbiamo pubblicato i dati richiesti della casistica dei CRR di Milano Pediatrico, Verona, Genova, Firenze, Ancona e Roma Bambino Gesù. Abbiamo chiesto a Rita Padoan, membro del Comitato Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica, di commentare questo insieme di dati, sia guardando al confronto tra i CRR, sia alla congruenza e completezza dei dati, che potrebbero essere inclusi, come già avviene per altri Registri nazionali, nel RIFC. Riportiamo pertanto il commento di Rita Padoan.

Mi viene richiesto dal Direttore della Rivista Orizzonti FC un commento libero ai dati già pubblicati nei numeri precedenti dai centri di Ancona, Verona, Roma BG, Milano, Firenze e Genova nella rubrica “**Centri a confronto**” sul tema dell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Stafilococco aureo* meticillino resistente (MRSA), *Achromobacter xylosoxidans* (AA) e la frequenza delle rispettive nuove infezioni. I dati presentati dai Centri si riferiscono all'anno 2012 e derivano da una casistica di pazienti con almeno 4 esami colturali/anno.

Lo spirito della Rubrica è quello di favorire la raccolta e l'analisi dei dati della casistica di un Centro e successivamente il confronto fra Centri diversi. Questo nell'ambito dello spirito di “benchmark” che caratterizza i Registri di patologia: evidenziare la migliore prassi (best practice), cioè quella che riesce ad ottenere i migliori risultati rispetto all'argomento in esame. Nel caso presente i migliori risultati sono la più bassa prevalenza e la più bassa incidenza di infezioni respiratorie da PA, MRSA e AA. Vengono presi in considerazione solo i dati delle infezioni da *Pseudomonas*.

Per fare questo bisogna innanzitutto valutare se i dati sono stati raccolti e presentati in maniera appropriata per rispondere alla domanda posta [“Considera chi nella tua casistica ... ecc”], valutare quindi se i dati forniti sono comparabili tra loro, individuare “indicatori” misurabili e confrontabili che descrivano in maniera appropriata la realtà descritta da Centri diversi, e infine associare i migliori risultati con la pratica diagnostico-terapeutica messa in atto dal Centro: in questo caso individuare chi dimostri la più bassa prevalenza di PA e la più bassa incidenza di nuove infezioni ed evidenziare quali sono le azioni che permettono di raggiungere questo outcome.

Nelle svolgere il compito assegnato, ho tentato di

rispondere alle seguenti domande:

Q1: I dati sono presentati per rispondere in maniera adeguata alla domanda posta? I dati sono presentati in modo da poterli facilmente comparare fra loro? se no, perché e quali rivalutazioni o modifiche nella presentazione dei dati sono state necessarie?

Per quanto riguarda la prevalenza delle infezioni croniche o intermittenti da PA, tutti i sei Centri rispondono alla domanda posta.

I Centri presentano i dati delle loro casistiche come valori assoluti o in percentuale o in ambedue le modalità, rappresentandoli per mezzo di tabelle o grafici. Si rileva peraltro una non omogeneità di presentazione dello stesso dato che può rendere meno immediato il confronto; in qualche caso è presente il solo grafico, senza indicazione né dei numeri assoluti né delle percentuali nelle diverse classi d'età. Si è tentato quindi di omogeneizzare il dato per presentare grafici utili per il confronto.

Per quanto riguarda invece la richiesta d'informazioni sulla frequenza di prima/nuova infezione, hanno risposto solo 3 centri (GE/FI/AN), calcolando la frequenza di prima/nuova infezione da PA sulla totalità della popolazione oggetto di studio nell'anno 2012 (suddivisa per fasce d'età): questo procedimento in realtà non permette di conoscere la reale incidenza delle nuove infezioni (che è quello che interessa al clinico) nelle diverse situazioni cliniche.

Il più corretto calcolo è invece valutare l'**incidenza delle nuove infezioni** sulla popolazione libera dalle stesse all'inizio dell'anno considerato. L'incidenza infatti esprime in percentuale la probabilità che si manifesti un certo evento in un campione di persone a rischio. Per i nostri scopi è importante valutare l'incidenza di infezione da PA

nella popolazione a rischio (cioè i pazienti non già infetti/colonizzati) perché può darci informazioni sulla nostra capacità di prevenirla. Abbiamo quindi ricalcolato, con i dati presentati dai centri, la popolazione a rischio in quell'anno (stima della popolazione a rischio = numero totale dei pazienti **meno** i cronici e gli intermittenti **più** le nuove infezioni, queste ultime presumibilmente conteggiate almeno fra gli intermittenti), la popolazione con nuova infezione [definizione b, la più restrittiva, che identifica sicuramente quelli che erano negativi l'anno precedente], e l'incidenza per ogni fascia d'età. Con i dati a disposizione ritengo che questo calcolo sia quanto di più vicino si possa avere rispetto all'incidenza di nuovi casi nei diversi Centri.

Q2: Le casistiche sono comparabili fra loro?

Le casistiche studiate rappresentano dal 50% (Milano) al 100% (Ancona) della popolazione FC seguita nei 6 centri, solo alcuni specificano che la casistica è composta da soggetti con forma classica di malattia, o meglio chiariscono che non sono compresi soggetti trapiantati o forme atipiche di malattia. La caratteristica che le accomuna è quella di avere almeno 4 espettorati nel corso dell'anno in esame. La numerosità per fascia d'età e per centro è presente nel grafico 1.

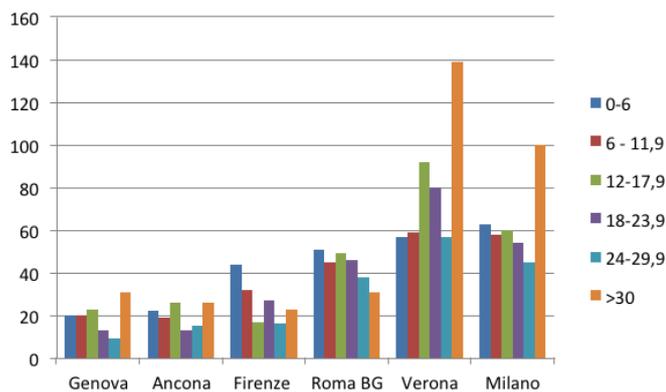


Grafico 1: Composizione delle casistiche oggetto di studio (è indicato in ordinata il numero di soggetti)

I sei Centri presentano dati di una popolazione sia di età pediatrica che adulta: per l'età 0-18, si va dal 58% del Centro di Firenze al 42% del centro di Verona (grafico 2).

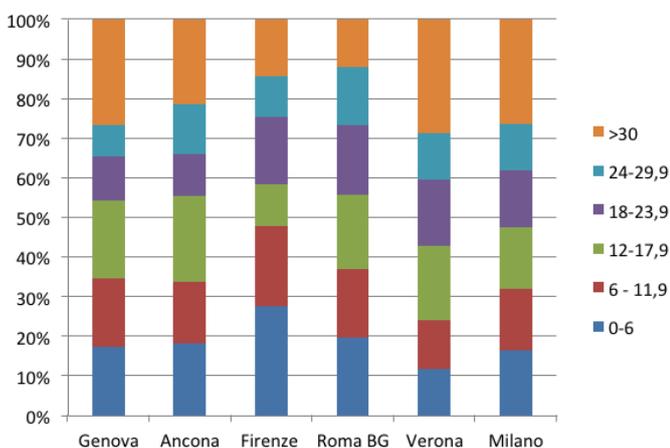


Grafico 2: Distribuzione per fascia d'età delle sei casistiche

Per quanto riguarda la suddivisione in fasce d'età è interessante notare come vi siano nelle sei presentazioni 3 diversi modalità di suddivisione per età:

- a) 0-5.9 anni / 6-11.9 anni / 12-17.9 anni ecc (2 casi)
- b) 0-6 anni / 6-12anni / 12-18 anni ecc (2 casi)
- c) 0-6 anni / 7-12 anni / 13-18 anni ecc (3 casi)

Un bambino di 6 anni e 6 mesi sarà nella seconda fascia nei casi a) e b), e nella prima nella suddivisione in c). Inoltre nella presentazione di un Centro le fasce d'età della tabella sembrano essere diverse da quelle in cui poi è stata suddivisa la casistica nei grafici. La modalità di presentazione b) può creare confusione, e quindi ritengo preferibile una delle altre due.

La numerosità delle casistiche presentate rispecchia ovviamente le dimensioni dei diversi Centri, che hanno risposto ai quesiti di Orizzonti.

Q3: Quali indicatori sono stati scelti per il confronto fra centri?

Possono essere identificati **indicatori di processo o indicatori di esito**. Fra quelli di primo tipo (processo), indice di buona pratica clinica, il Registro USA considera da tempo la percentuale di soggetti con 4 o più esami colturali nel corso dell'anno (come richiedono le LG sul trattamento della malattia polmonare) rispetto alla popolazione totale. Il Registro USA 2011 riporta un 45.9 % di soggetti con 4 o + colture/anno. Le casistiche italiane presentate (analisi su soggetti con almeno 4 colture/anno), coprendo dal 50 al 100% delle casistiche totali del 2012, sembrano rispecchiare una situazione migliore.

Gli indicatori di esito possono essere l'incidenza di prime infezioni, e la prevalenza delle infezioni croniche.

I dati d'incidenza di tre Centri sono presentati nel Grafico 3 come **(Numero Nuove Infezioni * 100)/Numero pazienti a rischio**. E' evidente come nella prima fascia d'età, il rischio di presentare la prima infezione da PA sembra essere doppio a GE e AN rispetto a FI: nel corso del 2012, 1 su 10 bambini risulta infettato/colonizzato a FI, rispetto a 1 su 5 a Genova o Ancona.

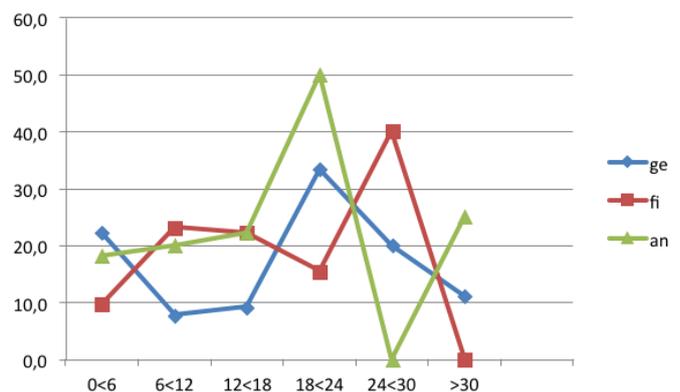


Grafico 3: Incidenza della prima infezione da Pseudomonas (calcolata, vedi testo), nelle casistiche di Genova, Firenze ed Ancona.

L'incidenza di 1° infezione da PA sulla popolazione totale non è invece molto dissimile fra i tre Centri, 16.9% per GE, 19.5% di FI e 21,2% per Ancona: il dato deve però far riflettere, quasi **1 paziente su 5** a rischio si infetta/colonizza nel corso del 2012.

La prevalenza dell'infezione/colonizzazione da PA nelle diverse fasce d'età per Centro è espressa nel Grafico 4 per i cronici + intermittenti e nel Grafico 5 solo per i cronici. La diversità nelle prevalenze, soprattutto nelle fasce di età pediatriche, viene spiegata dal Centro con le prevalenze maggiori dalla propria modalità di raccolta del campione da esaminare, ritenuta più efficiente. Poiché nessuno degli altri Centri ha descritto come viene raccolto il campione nelle età più giovani (0-12 anni) non è possibile verificare la bontà di tale affermazione.

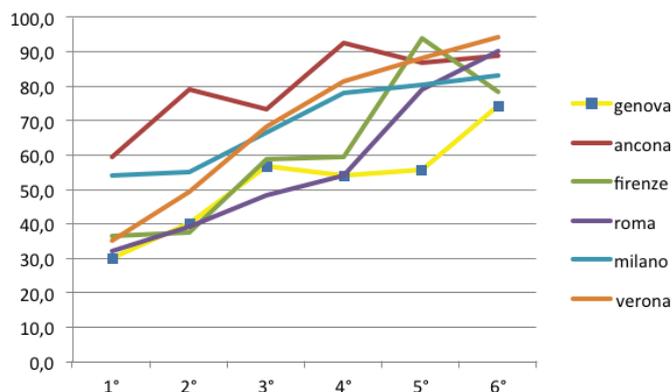


Grafico 4: prevalenza (%), nelle diverse classi d'età, dei soggetti con *Pseudomonas* (tutti: cronici + intermittenti), nei diversi Centri.

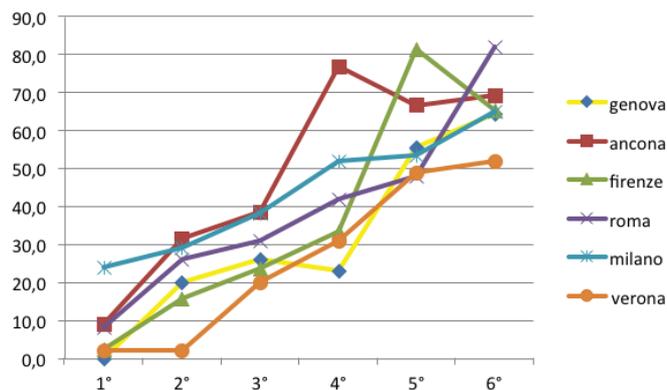


Grafico 5: Prevalenza (%) della infezione/colonizzazione cronica da PA nelle diverse fasce d'età, nei diversi Centri.

Q4: Possiamo dai dati presentati dai Centri su Orizzonti FC ricavare informazioni sulla migliore prassi?

I centri che hanno descritto dettagliatamente i loro protocolli di trattamento anti *Pseudomonas* sono quattro, descrivendo 4 protocolli "eradicanti" diversi, non nella scelta dei farmaci (ciproxin, tobramicina o colimicina inalatorie), ma nella durata del trattamento che varia da 2 a 4 settimane per ciproxin, e da 1 a 12 mesi per i farmaci per via inalatoria.

Il protocollo che sembra associato alla più bassa prevalenza di PA cronico in età pediatrica è quello che vede l'uso di ciproxin x 14 gg e di tobramicina inalatoria per sei mesi.

In conclusione, è necessario riflettere sui seguenti punti:

E' difficile anche fare le domande corrette per ottenere le informazioni che si vogliono ottenere, è necessario un

notevole lavoro di definizione delle variabili che si vogliono studiare, lavoro che deve precedere qualsiasi indagine di benchmarking. Se altri centri dovessero cimentarsi con tale problematica dovrebbero fornire i seguenti dati:

- numero pazienti con FC Classica seguiti meno i trapiantati = popolazione totale (P)
- numero soggetti con 4 esami colturali nel corso dell'anno = casistica studiata (C)
 - da cui ricavare $C*100/P$ = percentuale pazienti sottoposti a 4 esami colturali/anno [Indicatore]
- numero soggetti liberi da PA all'inizio dell'anno = popolazione a rischio (R)
 - fra questi, numero soggetti con riscontro di PA almeno 1 volta nel corso dell'anno = nuove infezioni (N)
 - da cui ricavare $N*100/R$ = incidenza di nuove infezioni [Indicatore]
- numero soggetti con PA cronico = pazienti cronici (PAc)
 - da cui ricavare $PAc*100/P$ = prevalenza dell'infezione cronica [Indicatore]

E' necessario inoltre definire accuratamente le fasce d'età [personalmente ritengo migliore la suddivisione a)].

E' necessario che i sei Centri che hanno presentato i loro dati riflettano criticamente sui propri risultati, alla luce del confronto con gli altri Centri e di questi suggerimenti.

Rita Padoan, Comitato Scientifico del RIFC, Brescia
(ritaf54@gmail.com)

SAPER FARE



In questo numero vogliamo proporre un documento informativo-divulgativo, rivolto a pazienti e genitori, preparato da operatori di un Centro FC su un tema assistenziale rilevante. Questo materiale è prezioso, perché combina le informazioni scientifiche essenziali ed una modalità comunicativa con disegni, foto e diagrammi, pensato da operatori sanitari proprio per pazienti e genitori. Anche nei prossimi numeri proporremo documenti simili, allo scopo di stimolare gli operatori sanitari alla informazione-divulgazione sanitaria, che è parte del bagaglio professionale di ciascun operatore.



L'IMPORTANZA DELLA TERAPIA ENZIMATICA ED I SUOI CAMBIAMENTI NEL CORSO DELLA VITA

Dott.ssa Maria Luisa Guidotti, dietista

Dott.ssa Elena Roselli, dietista

Unità Di Dietetica Professionale, AOU A. Meyer, Firenze

CHE COS'È IL CREON?

Il Creon è un farmaco per uso orale costituito da **enzimi digestivi** chiamati **lipasi, proteasi ed amilasi** che scindono rispettivamente i grassi, le proteine e gli zuccheri introdotti con il cibo in particelle più semplici.

L'azione degli enzimi consente l'assorbimento di queste sostanze da parte del nostro organismo.

Esistono diverse formulazioni di Creon sulla base della quantità di enzimi contenuti (es 10.000, 25.000 UI).



CHI LO DEVE ASSUMERE?

Il Creon deve essere assunto dai pazienti con **insufficienza pancreatica** perché il loro pancreas non è in grado di produrre e/o secernere enzimi digestivi.

La terapia enzimatica consente di mantenere un buono stato nutrizionale.

Ciò è fondamentale per:

- **combattere le infezioni;**
- **migliorare la funzionalità polmonare;**
- **garantire una crescita staturale e ponderale adeguata nel bambino ed il mantenimento di un buono stato nutrizionale nell'adulto.**

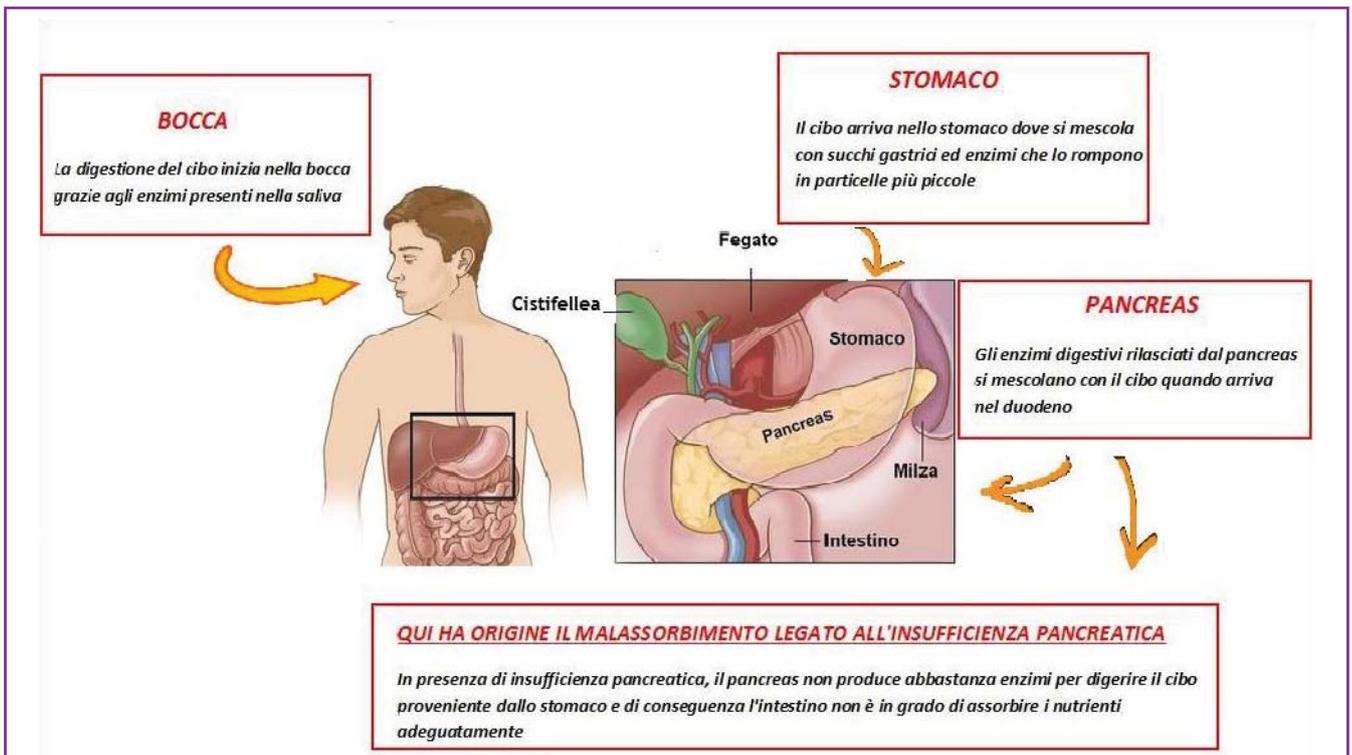
Una corretta gestione della terapia enzimatica nei pazienti con insufficienza pancreatica fin dai primi mesi risulta fondamentale per **il raggiungimento ed il mantenimento di un buono stato nutrizionale che si ottiene grazie a:**



Un'assunzione adeguata degli estratti pancreatici ha molteplici obiettivi:

- **ottimizzare la digestione e l'assorbimento degli alimenti e delle sostanze nutritive;**
- **prevenire la malnutrizione, il deficit di vitamine liposolubili e di crescita statura - ponderale nei bambini;**
- **favorire il raggiungimento ed il mantenimento di un buono stato nutrizionale negli adolescenti e negli adulti.**

COME AVVIENE LA DIGESTIONE DEGLI ALIMENTI?



Secondo gli ultimi **Standard di Cura Europei della Fibrosi Cistica 2014**, infatti, la valutazione dell'adeguatezza della terapia enzimatica è una competenza specifica del dietista esperto in fibrosi cistica che aiuta il singolo paziente a gestire la terapia in modo ottimale sulla base dell'età, del grado di insufficienza pancreatica, delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale:



4.4. Quali sono le principali strategie per garantire una strategia nutrizionale preventiva?

I Centri di Fibrosi Cistica devono essere a conoscenza delle raccomandazioni dietetiche appropriate per l'età dei pazienti, fornite dai dietisti esperti in fibrosi cistica.

Queste includono:

- **Valutazione dell'insufficienza pancreatica e somministrazione della terapia enzimatica;**
- **Stesura di una dieta appropriata con particolare attenzione all'apporto dei grassi;**
- **Terapia comportamentale per favorire un'esperienza positiva al momento dei pasti;**
- **Supplementare in modo adeguato il sale nell'alimentazione, laddove necessario, con particolare attenzione ai nuovi bambini diagnosticati tramite screening neonatale;**
- **Supplementare le vitamine liposolubili come indicato dai test di laboratorio.**

Ciò avviene grazie ad un'accurata anamnesi alimentare mirata a:

- stabilire **la quantità di grassi** introdotta ad ogni pasto;
- valutare **quanti enzimi necessita il paziente** per metabolizzare ogni grammo di grasso;
- garantire che tale rapporto **sia costante** in ogni pasto della giornata;
- **effettuare variazioni** per una corretta gestione della terapia enzimatica dei pasti fuori casa.

Per favorire l'adeguatezza della terapia enzimatica sostitutiva, inoltre, risulta utile anche **l'utilizzo e l'analisi del diario alimentare di tre giorni** nel quale il paziente annota i cibi assunti, la quantità di enzimi e gli eventuali sintomi gastro intestinali associati.

PERCHE' GLI ENZIMI SONO RACCHIUSI ALL'INTERNO DI UNA CAPSULA?

La capsula ha il compito di **proteggere gli enzimi dall'acidità dei succhi gastrici** presenti nello stomaco.

Il dissolvimento della capsula avviene infatti a livello del duodeno in presenza di un **ph basico** e consente agli enzimi di giungere intatti fino all'intestino dove svolgono la loro azione grazie ai bicarbonati secreti dal pancreas. I microgranuli **sono comunque gastroresistenti** e possono essere assunti come tali senza capsula insieme ad un po' di acqua.



POSSO ASSUMERLI APRENDO LA CAPSULA?

Il Creon dovrebbe essere assunto preferibilmente con l'intera capsula per far sì che la sua azione si espliciti interamente a livello del duodeno, in presenza di un ambiente basico.

I lattanti e molti bambini, tuttavia, non sono in grado di deglutire le capsule intere.

La capacità di deglutire l'intera capsula, infatti, viene appresa **tra i tre ed i sette anni di vita**.



QUANDO LO DEVO ASSUMERE?



Il Creon deve essere assunto con tutti i cibi, gli snack e le bevande che contengono **grassi, proteine e carboidrati complessi**.

Deve essere assunto, per questo, non solo ai pasti principali, dunque, ma anche alle merende o ai piccoli spuntini.

QUALI SONO I PRINCIPALI CIBI CHE RICHIEDONO L'USO DEL CREON?

I cibi sono composti da **tre macronutrienti fondamentali** ed ogni cibo **può contenerne più di uno**:

 <p>GRASSI</p> <p><i>I grassi sono gli alimenti più ricchi in calorie e sono un'ottima fonte di acidi grassi essenziali e vitamine liposolubili (A,D,E,K) che svolgono un ruolo fondamentale nella lotta alle infezioni.</i></p>	 <p>PROTEINE</p> <p><i>Svolgono molte azioni nell'organismo, in particolare hanno un'importante funzione strutturale e compongono in gran parte i muscoli, le ossa e la pelle.</i></p>	 <p>CARBOIDRATI COMPLESSI</p> <p><i>Offrono all'organismo energia a lungo termine immediatamente disponibile. Devono essere presenti ad ogni pasto.</i></p>	
<p>D</p> <p>O</p> <p>V</p> <p>E</p> <p>S</p> <p>I</p> <p>T</p> <p>R</p> <p>O</p> <p>V</p> <p>A</p> <p>N</p> <p>O</p> <p>?</p> <p>GRASSI</p> <ul style="list-style-type: none"> Olio extravergine di oliva, oli vegetali (mais, arachide, girasole...); Burro, strutto. 	<p>PROTEINE + GRASSI</p> <ul style="list-style-type: none"> Carne bianca e rossa (pollo, tacchino, coniglio, vitello, maiale...); Pesce di tutti i tipi; Uova; Salumi ed insaccati (prosciutto crudo, prosciutto cotto, bresaola, speck, mortadella...); Latte e derivati (yogurt, burro, formaggi freschi e stagionati) Frutta secca (noci, arachidi, mandorle, pinoli...). 	<p>CARBOIDRATI + PROTEINE</p> <ul style="list-style-type: none"> Legumi (ceci, piselli, fagioli, lenticchie...); <p>CARBOIDRATI + PROTEINE + GRASSI</p> <ul style="list-style-type: none"> Prodotti del commercio dolci e salati (snack, merendine, patatine, salatini, torte, biscotti, dolci...); Sostituti del pane (cracker, grissini, focacce, taralli, schiacciate, fette biscottate ...); Tortellini, ravioli, pasta fresca ripiena, pasta all'uovo. 	<p>CARBOIDRATI</p> <ul style="list-style-type: none"> Pasta, riso, orzo, farro, cereali; Pane; Patate.

CIBI CHE NON RICHIEDONO IL CREON

Gli **zuccheri semplici** **NON** richiedono l'uso degli enzimi:



- ZUCCHERO BIANCO, ZUCCHERO Di CANNA, MIELE;
- CARAMELLE, LECCA LECCA;
- MARMELLATE, CONFETTURE;
- FRUTTA FRESCA (FATTA ECCEZIONE PER L'AVOCADO ED IL COCCO);
- VERDURA SENZA CONDIMENTI;
- SUCCHI Di FRUTTA, BEVANDE ZUCCHERATE, TÈ, CAMOMILLA;
- GHIACCIOLI, GRANITE E SORBETTI Di FRUTTA.

DURATA D'AZIONE

Gli enzimi, una volta assunti, hanno una durata d'azione di circa 20-30 minuti, che corrispondono ad un tempo adeguato per consumare un pasto

**DEVO PRENDERE LA QUANTITA' DI ENZIMI CHE MI E' STATA PRESCRITTA TUTTA INSIEME O LA POSSO FRAZIONARE?**

In molti bambini spesso non è possibile poter far rispettare tali tempi. La quantità totale di enzimi da assumere, dunque, **può essere frazionata in più momenti**, laddove il pasto si prolunghi oltre i 20-30 minuti per garantire un corretto funzionamento degli enzimi.

**QUAL'E' LA QUANTITA' DI CREON CHE DEVO PRENDERE?**

La quantità di Creon da assumere **non è uguale per tutti, varia da persona a persona** a seconda del grado di insufficienza pancreatica.

Il dosaggio degli enzimi può essere effettuato valutando:

- **Unità di lipasi/kg di peso/per pasto** : si inizia con **500** unità di lipasi/kg/pasto incrementando fino ad un massimo di **2.500** unità di lipasi/kg/pasto;
- **Unità di lipasi/per grammo di lipidi**: si inizia con **500** unità di lipasi/grammo di lipidi incrementando fino ad un massimo di **4.000** unità di lipasi/grammo di lipidi.

Il dietista rivaluta il dosaggio della terapia sulla base:

- ❖ **del peso corporeo, del numero dei pasti e della quantità di grassi** presenti nei singoli pasti della dieta quotidiana.

CI SONO DEI SINTOMI CHE MI AIUTANO A RICONOSCERE L'INADEGUATEZZA DELLA TERAPIA ENZIMATICA?

Generalmente, laddove la terapia enzimatica risulti inadeguata si possono riscontrare:

- **calo o arresto del peso**;
- **frequenti evacuazioni** durante la giornata (superiori a tre nei lattanti, superiori a due in bambini ed adulti);
- **feci unte**, dalla consistenza non compatta e maleodoranti;
- **dolori e gonfiori addominali**.

**E SE RISCONTRO QUESTI SINTOMI COSA POSSO FARE?**

E' importante **monitorare la sintomatologia e mettersi in contatto con il centro FC** per valutare insieme l'adeguatezza della terapia enzimatica.

SE PRENDO TROPPI ENZIMI POSSONO FARMI MALE?

Solitamente è più facile che gli enzimi pancreatici vengano assunti in difetto o in maniera scorretta piuttosto che in eccesso.



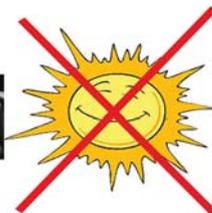
- Una dose eccessiva di estratto pancreatico **in genere non determina particolari sintomi**.
- Il paziente può a volte riscontrare **una certa stitichezza dopo l'inizio dell'assunzione della terapia enzimatica**: questo può far commettere l'errore di ridurre la dose degli estratti pancreatici, senza sapere che la stitichezza apparente è il risultato di una notevole diminuzione di volume del contenuto intestinale per il buon effetto della cura.
- In linea di massima, inoltre, **non si hanno effetti di rilievo se si assumono gli enzimi e non si introduce cibo nell'organismo** (questo può avvenire frequentemente nei bambini piccoli)

- Detto questo, è necessario ricordare che la terapia con enzimi pancreatici **è tra le più sicure e comunque più povere di effetti collaterali indesiderati**.

DEVO CONSERVARE GLI ENZIMI IN UN MODO PARTICOLARE?

Gli enzimi sono molto sensibili al calore e possono degradarsi rapidamente.

- Si raccomanda, perciò, **di conservarli in un posto fresco e asciutto**: evita, per esempio, di porli in posti a diretto contatto con il sole ed il calore (in macchina, vicino ai fornelli della cucina, nelle tasche dei pantaloni...).
- Se gli enzimi vengono conservati in un piccolo contenitore da portare sempre con sé, si raccomanda di rinnovarne il contenuto **almeno settimanalmente**, sostituendoli con quelli della confezione conservata in un luogo fresco e asciutto.
- E' buona norma, inoltre, **controllare sempre la data di scadenza** riportata sulla confezione.



CI SONO FARMACI CHE DEVO ASSUMERE CON IL CREON?

a d e k

E' bene ricordarsi di assumere sempre le vitamine A, D, E, K con il Creon in concomitanza dei pasti per favorirne un assorbimento ottimale.



LATTANTI

COME POSSO GESTIRE LA TERAPIA ENZIMATICA?

- ❖ Si consiglia di offrire la quantità di microgranuli necessaria **prima di ogni poppata con un po' di acqua tramite l'uso di un cucchiaino** attaccando il bambino al seno o offrendo il biberon subito dopo la somministrazione della terapia enzimatica.
- ❖ **E' estremamente improbabile che gli enzimi possano "andare di traverso" al piccolo!**
- ❖ Laddove la durata della poppata superi i 20 minuti, si consiglia di **suddividere la somministrazione degli enzimi in due volte**, all'inizio e a metà poppata per garantire un corretto funzionamento della terapia.
- ❖ Al termine di ogni poppata, inoltre, è opportuno **verificare sempre che non siano rimasti gli enzimi all'interno della cavità orale** per evitare l'irritazione delle mucose del piccolo: gli eventuali enzimi rimasti possono essere eliminati con una garza sterile, un batuffolo di cotone o le dita ben pulite.



SVEZZAMENTO

COME CAMBIA IL DOSAGGIO DEGLI ENZIMI?

- ❖ A quest'età la quantità di Creon da somministrare **con le pappe è maggiore** rispetto a quella dei pasti di solo latte.
- ❖ La migliore modalità di somministrazione degli enzimi è **sempre insieme ad un po' di acqua**, tuttavia, laddove il bambino non riuscisse ad assumere gli enzimi solo con acqua, a quest'età è possibile utilizzare **purea di mela acidificata con qualche goccia di limone**, che deve essere somministrata immediatamente dopo l'aggiunta degli enzimi.

GLI ENZIMI NON DEVONO, COMUNQUE:

- ❖ **essere mescolati con alimenti o bevande;**
- ❖ **essere masticati;**
- ❖ **rimanere a lungo all'interno della cavità orale** in quanto potrebbero provocare irritazioni a livello delle mucose.



IL BAMBINO IN ETA' PRE-SCOLARE: POSSO LASCIARE IL MIO BAMBINO ALLA MENSA SCOLASTICA?

- ❖ Con la crescita il bambino entra in contatto con ambienti diversi rispetto a quello familiare come l'asilo nido e la scuola.
- ❖ Il bambino è già abituato ad assumere il Creon prima di ogni pasto a casa: **per lui è un gesto naturale che fa parte della quotidianità.**
- ❖ **E' necessario spiegare agli insegnanti l'importanza della terapia enzimatica** che deve essere somministrata sulla base delle indicazioni fornite dalla dietista del centro.
- ❖ **E' possibile richiedere al centro FC la certificazione della terapia enzimatica** da consegnare alla scuola del bambino.



La mensa scolastica, rappresenta un momento educativo molto importante per ogni bambino, in quanto:

- ❖ E' un'ottima occasione per acquisire **corrette abitudini alimentari**
- ❖ E' un momento di socializzazione e confronto in cui i bambini apprendono per **imitazione nuove esperienze gustative**
- ❖ **Non c'è motivo, dunque, per rinunciare** alla mensa!

IL BAMBINO IN ETA' SCOLARE: LE PRIME DOMANDE

E' importante fin dall'inizio, *spiegare in modo semplice e chiaro al proprio bambino l'importanza della terapia enzimatica* in modo che questa possa essere gestita in modo migliore al di fuori delle mura domestiche.

MAMMA PERCHE' DEVO PRENDERE IL CREON?



**PER DIVENTARE ALTO COME
BABBO E MAMMA**



PER CRESCERE BENE



**PER DARE IL MASSIMO
A SCUOLA**



**PER AVERE L'ENERGIA PER
GIOCARE**

COME LO DEVO PRENDERE?



**PRENDILI TUTTE LE VOLTE
CHE MANGI**



**CERCA DI MANGIARE IN
20-30 MINUTI COME
IL BABBO E LA MAMMA!!**



**ADESSO CHE SEI GRANDE PRENDILI
CON TUTTA LA CAPSULA
INSEME A UN PO' DI ACQUA!**



**FRUTTA, CAMELLE, ZUCCHERO
GHIACCIOLI, LECCA LECCA E MARMELLATA
LI PUOI MANGIARE SENZA ENZIMI**



PORTA GLI ENZIMI SEMPRE CON TE!



L'ADOLESCENZA

COSA SUCCEDDE SE MI DIMENTICO DI PRENDERE GLI ENZIMI?

L'adolescenza è il periodo della vita in cui si mettono in discussione le decisioni e le impostazioni dei genitori, in cui si impara a non accettare passivamente le scelte degli altri, ma a scegliere se e come curarsi.

- ❖ Se sei arrabbiato o preoccupato di dover prendere il Creon ogni volta che mangi, **parlane liberamente con gli operatori del centro!**
- ❖ E'essenziale che tu capisca il valore della terapia enzimatica **ora che sei il PROTAGONISTA** della gestione della cura!!
- ❖ A quest'età le richieste energetiche maggiori (crescita, attività sportiva..) richiedono **una rivalutazione più frequente della tua alimentazione e dell'adeguatezza della terapia enzimatica!**
- ❖ Se hai difficoltà a farti vedere dagli altri mentre prendi gli enzimi, parlane con gli operatori del centro che ti aiuteranno sicuramente a **trovare le strategie migliori per te!**

Se ci si dimentica di prendere gli enzimi ai pasti o agli snack, come conseguenza si possono avvertire **dolori addominali accompagnati da gonfiore, meteorismo e scariche diarroiche.**

Saltare l'assunzione degli enzimi non è mai una buona abitudine!

- ❖ Se la dimenticanza avviene spesso, infatti, puoi correre dei rischi come quello di **perdere peso** e di impoverire l'organismo di sostanze importanti **per la crescita, il buon funzionamento degli organi e del sistema immunitario;**
- ❖ **Porta sempre con te** gli enzimi e prendili prima di ogni pasto o snack!
- ❖ **Dividi la quota totale di enzimi in più somministrazioni (all'inizio, a metà ed alla fine del pasto)** se la durata del pasto è maggiore rispetto a quella di casa (per esempio al ristorante).



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Cystic Fibrosis Foundation, *Pancreatic Enzyme Replacement In People With Cystic Fibrosis*, 2013
- C. Patchell, *Nutrition: a guide for children and parents*, Cystic Fibrosis Our Focus, Cystic Fibrosis Trust, April 2013
- Drywa R. *What's New in Cystic Fibrosis Care* MS, RD, LDN, CNSC April 2014
- Patchell C. *Cystic Fibrosis Trust, our focus: Nutrition a guide for children and parents*, 2013
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munc A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society, *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines*. J Cyst Fibros. 2014 May; 13 Suppl 1:S23-42

CASO CLINICO

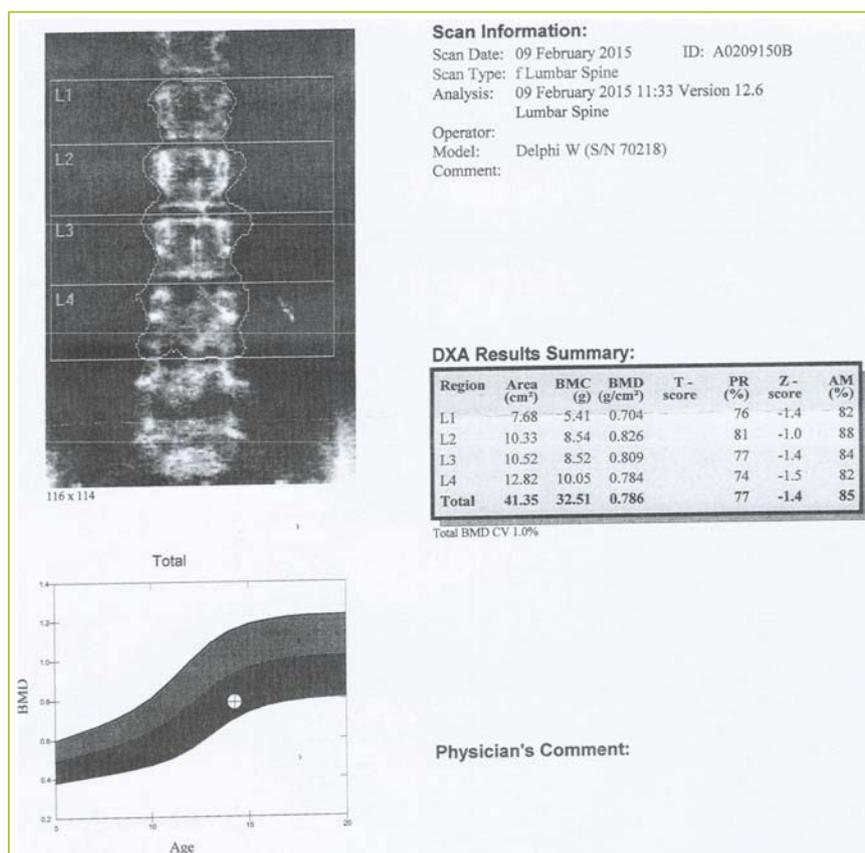
a cura di: R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

Caso 19

Ragazza di 14.1 anni (F508del/F508del), diagnosticata per ileo da meconio, risolto con terapia medica. Per l'infezione polmonare cronica da *Stafilococcus aureo* e *Pseudomonas aeruginosa* è in terapia di mantenimento con tobramicina e colistina per via inalatoria; le esacerbazioni polmonari sono trattate con cicli antibiotici ev. ogni 4 mesi.

All'età di due anni, in rapporto a scarso accrescimento staturò-ponderale, ha avuto diagnosi di deficit idiopatico di ormone della crescita (GH) in rapporto a test patologici con L-Dopa e Arginina. Ha avviato terapia con GH, che prosegue anche attualmente alla dose di 7 mg/settimana, seppur con scarsa aderenza. Presenta amenorrea secondaria dalla data del menarca (12.1 anni). La curva di crescita staturale ha presentato in corso di terapia con GH un picco di accelerazione con guadagno di circa 1.5 DS (dal 3° perc. all'età di 2 anni a circa il 20° perc. all'età di 12 anni), per poi presentare una decelerazione che all'età attuale la posiziona (cm 150) tra il 3° e il 10° perc. La curva di crescita ponderale è stata sempre caratterizzata da deficit (peso inferiore a circa -3DS) per notevoli difficoltà

della paziente a seguire la dieta ipercalorica prescritta. Per grave malnutrizione e anoressia (BMI attuale, pari a 13.8 kg/m², < 3° perc.) da circa un mese ha iniziato nutrizione enterale notturna e diurna tramite PEG. L'esame densitometrico eseguito al livello del rachide lombare (L1-L4) ha documentato valori di BMD (gr/cm²), compatibili con la presenza di osteopenia di grado lieve-moderato per età e sesso (Z-score: -1,5 vs 1 del 2013)(vedi Figura), nonostante l'assunzione giornaliera di preparati polivitaminici e di vitamina D. Lo studio del metabolismo ha evidenziato normali valori ematici di Ca, P, PTH e vit D.



Quesito clinico: Quali provvedimenti è necessario prendere nell'immediato per il trattamento della patologia dell'osso?

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. Attendere il miglioramento del BMI a distanza di 6 mesi dall'inizio della nutrizione enterale notturna e poi ricontrollare la DEXA
2. Sollecitare una maggiore aderenza alla terapia con ormone della crescita dal momento che il deficit di GH è esso stesso causa di osteopenia
3. Intervenire adeguatamente anche con terapia ormonale sostitutiva sul ritardo puberale
4. Rivalutare con il fisioterapista il programma dell'attività fisica privilegiando se possibile l'attività all'aria aperta
5. Incrementare l'assunzione di Ca e vit D
6. Non inserimento di terapia per l'osteopenia ma monitoraggio annuale della DEXA ed intervento farmacologico solo nel caso di osteoporosi

Riferimenti bibliografici:

- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1888-96
- Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007; 41(4):486-495

CASO CLINICO

Caso 20

Bambino di 9 anni con diagnosi di fibrosi cistica a 3 mesi per sintomi respiratori e scarso accrescimento; insufficienza pancreatica (genotipo G1349D/4382delA). Ottimo lo stato nutrizionale; funzionalità respiratoria sempre buona con FEV₁ > 100% predetto. Nell'ultimo anno infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*.

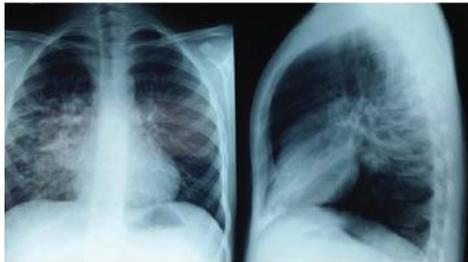


Figura 1

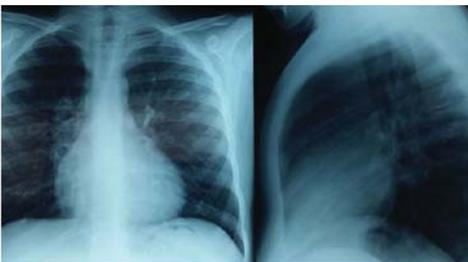


Figura 2

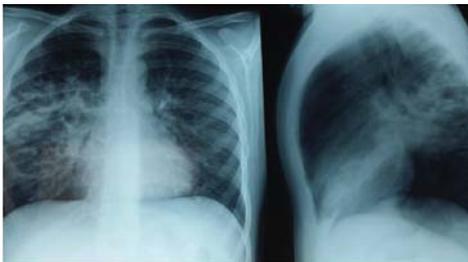


Figura 3

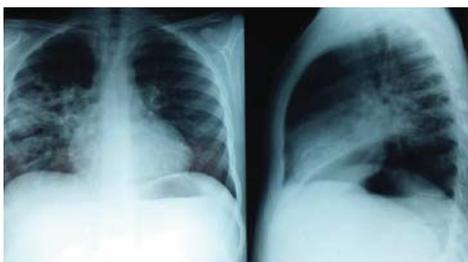


Figura 4

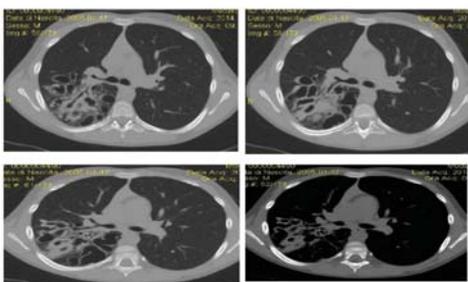


Figura 5

Dall'età di cinque anni, la sua storia clinica si caratterizza per la comparsa, in pieno benessere, di febbre con cadenza trimestrale, associata ad obiettività respiratoria quasi sempre negativa, a volte caratterizzata da sporadici rantoli sottoascellari a dx, nessun calo spirometrico ed un quadro radiologico di opacità polmonare sempre nella stessa sede medio-basale ds (Figura 1). Dopo ciclo di terapia antibiotica endovena o per bocca si evidenzia rapida scomparsa della febbre e regressione completa o parziale dell'opacità radiologica (Figura 2). Nell'ultimo anno questi episodi si sono presentati con le stesse modalità e caratteristiche ma con cadenza mensile, compromettendo la qualità di vita del paziente e della famiglia. Inoltre in occasione dell'ultima riacutizzazione non si è più riscontrato un netto miglioramento radiologico fra le due radiografie eseguite prima e dopo terapia antibiotica ev. (Figura 3 e 4). Nell'ultimo anno è stata eseguita anche una Tac del torace: l'indagine ha dimostrato la presenza di grossolane bronchiectasie a carico del lobo medio, del segmento posteriore del lobo superiore e al segmento superiore del lobo inferiore di destra che presentano pareti marcatamente ispessite pur essendo detorse (Figura 5).

Quesito clinico: *Quale deve essere l'orientamento diagnostico, quali le altre indagini da effettuare e quale l'orientamento terapeutico, in considerazione anche della non risposta radiologica nell'ultima riacutizzazione?*

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. Sospettare patologie malformative quali ad esempio "sequestro polmonare intralobare" o "adenomatosi cistica" ed eseguire angio-RMN o angio-TAC
2. Sospettare episodi di ab-ingestis da reflusso gastro esofageo e pertanto eseguire ph-metria e ricerca di macrofagi con "lipidi" nel BAL (broncoscopia)
3. Eseguire una broncoscopia diagnostica (corpo estraneo? stenosi bronchiale di altra natura? compressione intrinseca di un bronco?) per identificare fattori predisponenti un danno importante localizzato
4. Orientarsi verso una exeresi chirurgica per preservare il restante parenchima polmonare
5. Effettuare colture su escreato mirati e su BAL, ricercando germi meno comuni e/o micobatteri per eseguire terapie antibiotiche mirate
6. Data la non compromissione generale del paziente e la stabilità funzionale, ritenere tali episodi comuni riacutizzazioni da PA in un quadro di evoluzione della malattia, da trattare con una terapia di fondo e cicli di terapia antibiotica mirati e nel contempo cercare di iniziare prima possibile la terapia con Kalydeco, sperando di bloccare la progressione della malattia e quindi di ridurre il numero di riacutizzazioni

Riferimenti bibliografici:

- Kaplan KA et al. Recurrent pneumonia in children: a case report and approach to diagnosis. *Clin Pediatr* 2006; 45:15-24
- Bratu I, Flageole H, Chen MF et al. The multiple facets of pulmonary malformations. *J Pediatr Surg* 2003;12:17-37
- Griffith DE. Emergence of nontuberculous mycobacteria as pathogens in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:810-11

ICONOGRAFIA

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



Figura 1: 3 mesi di vita – distress respiratorio – tampone faringeo positivo per *Pseudo-monas aeruginosa* (diagnosi per screening neonatale; genotipo F508del/F508del)

Figura 2: dopo 1 mese dalla precedente e terapia con antibiotici ev., fisioterapia intensiva (3 sedute: PEP + clapping), avvio di terapia con Pulmozyme

Figura 3: dopo un altro mese, con riavvio di terapia antibiotica ev. (distress respiratorio) + broncoscopia con lavaggi ed instillazione endobronchiale di Pulmozyme (BAL positivo per *Stafilococco aureo*). Avvio di terapia con Percussionaire in aggiunta alle tecniche già effettuate

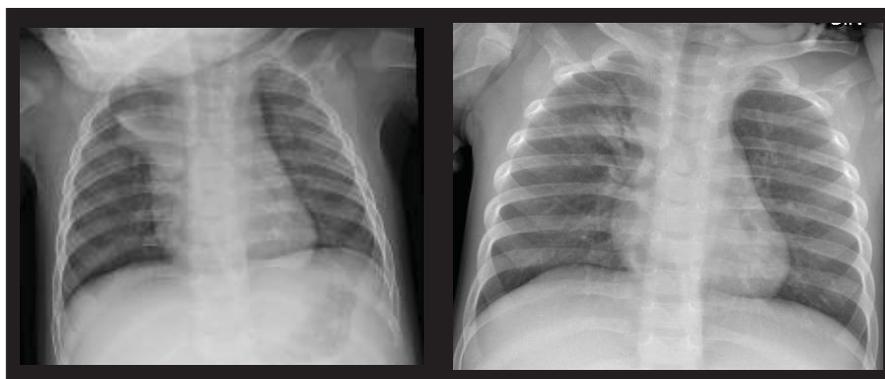


Figura 4: 4 mesi dopo il primo radiogramma; buona situazione clinica, prosegue la terapia fisioterapia e Pulmozyme. Tamponi faringei positivi per *Stafilococco aureo*

Figura 5: 10 mesi dopo il primo radiogramma, buona situazione clinica

Riferimenti bibliografici:

- Thi Kim Yen Ha et al. Atelectatic children treated with intrapulmonary percussive ventilation via a face mask: clinical trial and literature review. *Ped Int* 2007; 49:502-07
- Peroni G, Boner L. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and management. *Ped Resp Rev* 2000; 1:274-78
- Hendricks T et al. DNase and atelectasis in non-CF paediatric patients. *Critical Care* 2005; 9:R351-R356



“FILANTROPIA IMPRENDITORIALE”

Si riportano due articoli pubblicati recentemente nel New York Times, che possono essere trovati nel sito online del giornale e che sono stati tradotti per facilitarne la lettura e favorire il dibattito nella comunità FC italiana. Entrambi gli articoli commentano un tema molto delicato e complesso, quello della “venture philanthropy”, un termine tecnico che abbiamo tradotto come “filantropia imprenditoriale”, a proposito della vendita da parte della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica del Nord America delle royalties, che possedeva sul nuovo farmaco ivacaftor (Kalydeco), prodotto dalla Vertex. I due articoli illustrano sufficientemente il contesto, i diversi aspetti del problema ed una sintesi delle diverse opinioni espresse pubblicamente. Ci è parso molto importante dare ampia visibilità a questo tema ed aprire su di esso il dibattito anche in Italia.

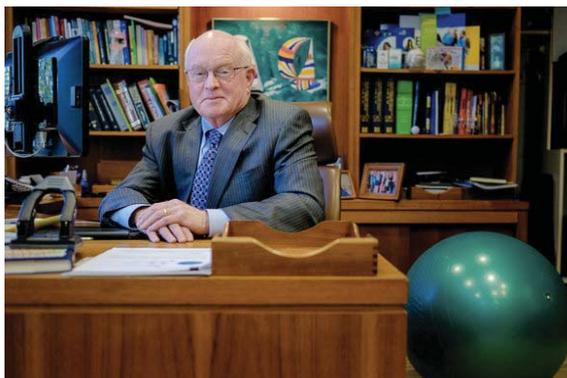
The New York Times

19 Novembre 2014

L’“affare” della Fondazione per la Fibrosi Cistica produce denaro e qualche preoccupazione

di Andrew Pollack

Circa 15 anni fa, la Fondazione per la Fibrosi Cistica (CFF) fece ciò che era considerata una iniziativa rischiosa nel mondo del business per una organizzazione non-profit. Cominciò a finanziare una piccola azienda di biotecnologie per indurla a sviluppare farmaci per una malattia polmonare mortale.



Robert J. Beall, chief executive della CFF

Ma quel finanziamento, un impegno totale di 150 milioni di dollari, oggi è stato molto ben compensato. Mercoledì la CFF ha annunciato che riceverà 3.3 bilioni di dollari dalla vendita dei diritti sulle royalties per questi farmaci. Questa somma corrisponde a circa 20 volte il budget realizzato dalla CFF nell’anno passato.

Si crede che questo ricavo rappresenti il più grande profitto fin qui ottenuto da una organizzazione di sostegno, che ha come finalità quella di identificare la terapia di una malattia e probabilmente ciò incoraggerà altre organizzazioni non-profit a intraprendere accordi con le aziende farmaceutiche; un numero crescente lo sta già facendo.

I proponenti questa via asseriscono che ciò possa accelerare lo sviluppo di farmaci e che i potenziali compensi derivati potranno essere utilizzati per finanziare ulteriore ricerca.

Ma vi è qualche preoccupazione sul fatto che le motivazioni di un profitto possano distogliere le organizzazioni dalla loro mission principale di “aiutare i pazienti” e possano creare un conflitto d’interessi. Ad esempio, il prezzo del principale farmaco, sviluppato con l’investimento della CFF, è di 300.000 dollari l’anno. I critici asseriscono che forse un prezzo maggiorato potrebbe comportare anche maggiori ricavi per le royalties e che la CFF non avrebbe fatto abbastanza per ridurre il prezzo del farmaco.

“Io avrei preferito vederli fare qualcosa di più per abbassare di un po’ il prezzo del farmaco e renderlo sostenibile” ha detto Paul M. Quinton, un ricercatore in ambito di fibrosi cistica dell’Università della California a Riverside e San Diego, affetto lui stesso dalla malattia, “e avrei delle preoccupazioni sulla possibile esistenza di un conflitto d’interessi”.

Robert J. Beall, Presidente della CFF, ha dichiarato che l’organizzazione ha espresso preoccupazione sul costo del farmaco all’azienda produttrice, la Vertex Pharmaceuticals, ma che non era in suo potere intervenire sul prezzo. Inoltre, ha affermato

che la *mission* della CFF è sempre stata quella di portare una terapia ai pazienti e che un ritorno finanziario potrebbe essere solo di aiuto. “Questo è un giorno di cambiamento per i soggetti con fibrosi cistica e le loro famiglie”, ha detto in un’intervista. “Ci ha dato la formidabile opportunità di accelerare la ricerca, che abbiamo già avviato”.

Il finanziamento della CFF alla Vertex e a una più piccola azienda, da questa acquisita, ha condotto allo sviluppo del Kalydeco, che è stato approvato nel 2012. Si tratta del primo farmaco che è mirato alla causa della fibrosi cistica piuttosto che solo ai sintomi, rallentando il declino della funzione polmonare. Vertex, che ha sede principale a Boston, sta testando altri due farmaci, che hanno dimostrato di essere promettenti nella ricerca clinica. Gli analisti di Wall Street hanno evidenziato che dalle eventuali vendite di questa categoria di farmaci potrebbero essere ricavati parecchi bilioni di dollari all’anno.



Kalydeco è un farmaco mirato alla causa della fibrosi cistica

Piuttosto che ricevere le *royalties* sulle vendite di questi farmaci nelle prossime due decadi, CFF ha preferito disporre di più fondi nell’immediato per poter aumentare gli investimenti per la ricerca. CFF ha perciò venduto i diritti per le future *royalties* alla Royalty Pharma, una azienda di investimenti, specializzata nell’acquisto di tali beni, per 3.3 bilioni di dollari in un unico pagamento. Royalty ricaverà profitto nel tempo, se otterrà dalle *royalties* più di quanto pagato.

I dirigenti di Royalty Pharma asseriscono che è stato il pagamento di gran lunga maggiore di quelli fino ad ora fatti per delle *royalties* derivate da farmaci. Le maggiori transazioni, di secondaria importanza, hanno, ciascuna, un valore di circa 700 milioni di dollari, compresa quella per la quale la Royalty Pharma ha acquisito la metà delle future *royalties* possedute dalla Northwestern University per l’invenzione del Lyrica, un farmaco per il dolore e l’epilessia. Pablo Legorreta, Presidente della Royalty Pharma, ha dichiarato: “Ciò dimostrerà a molte organizzazioni per la ricerca che le *royalties* acquisite possono sostenere i loro investimenti futuri”. nel passato, le fondazioni per malattie avrebbero supportato solo la ricerca accademica. Ma molte ora stanno seguendo la strada della CFF di coinvolgimento diretto con le aziende – un approccio spesso denominato *filantropia imprenditoriale* (*venture philanthropy*).

“Se vogliamo avere più rapidamente terapie per i pazienti, abbiamo bisogno di fare partnership con le aziende, che sviluppano i farmaci per i pazienti” ha dichiarato Louis J. DeGennaro, Presidente della Leukemia & Lymphoma Society. Altre organizzazioni che perseguono la *filantropia imprenditoriale* comprendono la JDRF (prima denominata Juvenile Diabetes Research Foundation), la National Multiple Sclerosis Society ed alcune che si occupano della distrofia muscolare.

Alcune organizzazioni non richiedono le *royalties*, asserendo che il ritorno che esse cercano è solo di portare un farmaco alla vendita. Ma anche queste stanno richiedendo, in modo crescente, dei ritorni finanziari. Il Dr. DeGennaro ha dichiarato che, a sua conoscenza, i ritorni finanziari per la sua società ed altre sono stati fino ad ora modesti. “Ciò è decisamente nuovo”, ha dichiarato relativamente al pagamento alla CFF.

Il Dr. Michael Boyle, direttore del programma per adulti con fibrosi cistica alla Johns Hopkins University, che ha ricevuto finanziamenti dalla CFF, ha dichiarato che è comprensibile che parte del profitto derivato dai farmaci debba beneficiare i pazienti, non solo le aziende farmaceutiche. “Penso che ciò trasformerà l’intera comunità della fibrosi cistica e condurrà ad una migliore cura”, ha dichiarato.

Un rischio per la fondazione è che i donatori possano vedere come meno necessario il loro impegno nel raccogliere fondi ed organizzare eventi a questo scopo. La CFF incassa circa 130 milioni di dollari all’anno dalle donazioni. Il Dr. Beall ha dichiarato che è necessario fare di più per la lotta contro la fibrosi cistica. Kalydeco funziona solo per una piccola frazione dei pazienti, quelli con particolari mutazioni genetiche. E il farmaco deve essere assunto ogni giorno. L’obiettivo finale della CFF è di arrivare ad un unico trattamento che possa curare ogni paziente.

Gli esperti della malattia asseriscono che la CFF ha contribuito a sponsorizzare molto del lavoro fatto, che dal 1980 ha consentito più o meno di raddoppiare l’aspettativa di vita dei soggetti con fibrosi cistica, portandola intorno ai 40 anni. Circa 30.000 americani hanno questa malattia ereditaria. La CFF ha sponsorizzato la ricerca accademica ed ha messo a disposizione circa 400 milioni di dollari a 3 dozzine di aziende, secondo la dichiarazione del Dr. Beall.

La CFF ha finanziato per prima, alla fine degli anni 90, l’Aurora Biosciences, una piccola azienda di San Diego, per valutare se la sua tecnologia di screening di composti farmacologici poteva identificare farmaci che funzionavano per la fibrosi cistica. Vertex ha acquisito nel 2001 Aurora per la tecnologia dello screening di composti. La fibrosi cistica non era una priorità, ed i dirigenti di Vertex hanno dichiarato che il programma avrebbe potuto fallire se la CFF non lo avesse finanziato. Oggi la Vertex punta sulla fibrosi cistica per le sue vendite attuali e le prospettive future. La CFF ha un diritto alle *royalties* per una percentuale variabile da una cifra a due cifre, nel range basso, sulle vendite dei farmaci per la fibrosi cistica. Alla quota di 3.3 bilioni di dollari ricevuti dalla Royalty Pharma vanno aggiunti 400 milioni di dollari, ricevuti da un altro gruppo, anonimo, per i diritti parziali sulle *royalties*. Dr. Beall ha dichiarato che la CFF dovrà stabilire una donazione (*endowment*) ma che è ancora troppo presto per stabilire di quanto gli investimenti in ricerca dovranno aumentare. “Ciò ha rappresentato un esempio spettacolare di assunzione di rischi, che è stata ben ricompensata”, ha dichiarato il Dr. Francis S. Collins, direttore del National Institute of Health, che ha contribuito alla scoperta del gene della fibrosi cistica nel 1989, quando lavorava alla Università del Michigan.

(Una versione di questo articolo è apparsa in stampa il 19 Novembre 2014, nella pagina A1 dell’edizione di New York con il titolo “Deal by Cystic Fibrosis Group Raises Cash and Some Concern”)(tradotto da www.nytimes.com/search/sitesearch)



05 Gennaio 2015

Stop alla sovvenzione delle grandi aziende

di Llewellyn Hinkes-Jones

Washington – Robert J Beall, Presidente della Fondazione per la Fibrosi Cistica (CFF), ha definito la sua recente decisione di vendere i diritti per le *royalties*, destinate alla sua organizzazione per la ricerca, una “svolta”. Infatti “affari” come questo, per il quale una compagnia d’investimenti ha pagato alla CFF 3.3 bilioni di dollari per le sue future *royalties* per diversi farmaci per la fibrosi cistica, potrebbe aiutare la finanza e rivoluzionare le modalità di finanziamento della ricerca. Piuttosto che il modello “antico” d’istituzioni governative che elargiscono fondi alle organizzazioni accademiche di ricerca, un nuovo tipo di “*filantropia imprenditoriale*” (*venture philanthropy*), come quella della CFF, potrebbe incentivare gli investimenti privati nello sviluppo più rapido e con minori costi di farmaci salvavita.

Il problema è che la *filantropia imprenditoriale* è, essenzialmente, un altro modo per privatizzare la ricerca scientifica. Invece di decisioni circa il destino di fondi a scopo scientifico, prese da istituzioni pubbliche, quelle decisioni sono messe nelle mani di filantropi anonimi e di organizzazioni non-profit apparentemente benevole. Con il rischio di semplificare eccessivamente, la ricerca biomedica sarebbe divisa in due categorie: privata e pubblica. La prima è la costellazione di grandi aziende farmaceutiche e di laboratori di recente avvio (*start-up*). La seconda comprende agenzie governative, le università e attività filantropiche che dipendono dal supporto governativo – direttamente, attraverso grants, o indirettamente, attraverso la politica delle tasse. La prima può chiedere denaro quanto vuole per i suoi prodotti; la seconda è limitata dalle regole governative e dal controllo dei prezzi.

La *filantropia imprenditoriale* complica questo quadro introducendo una scappatoia per l’esenzione dalla tassazione. Un’organizzazione come la CFF riceve donazioni esenti da tasse per investirli in un’azienda farmaceutica – in questo caso, Vertex Pharmaceuticals – per sviluppare farmaci, basati su una ricerca sovvenzionata anche pubblicamente. La *filantropia imprenditoriale* può allora vendere i risultati di quella ricerca all’industria privata per portare i farmaci sul mercato. Non si può impedire alle aziende farmaceutiche di creare proprie organizzazioni filantropiche, che finanzino la ricerca con denaro esente da tasse e che vendano poi a se stesse i diritti di proprietà intellettuale. Senza controlli sul prezzo del prodotto finale che deriva dalle sovvenzioni pubbliche, i costi potenziali dei farmaci che ne derivano sono senza limiti.

Fino ad ora, non vi è stato nessuno sforzo per estendere il controllo governativo dei prezzi alla ricerca che deriva dalla *filantropia imprenditoriale*. La CFF ha fatto poco per fare pressione al fine di ottenere prezzi più bassi per i farmaci che sono stati sviluppati dalla ricerca da essa finanziata. Come risultato, Kalydeco, un farmaco per la fibrosi cistica da essa finanziato, è uno dei farmaci più costosi, al prezzo di 300.000 dollari all’anno.

L’idea di un trasferimento pubblico-privato per la ricerca non è senza precedenti. Nel 1980, il Congresso ha approvato l’Atto Bayh-Dole, che permetteva ad università finanziate da denaro pubblico di vendere licenze esclusive sulla propria ricerca all’industria privata. L’atto mirava a spingere fondi verso la ricerca accademica e l’innovazione.



Ma la risultante gara per le sponsorizzazioni private ha creato incentivi perversi alla ricerca di farmaci di successo, anche se questi non rappresentano una priorità dal punto di vista della politica pubblica. L’impeto a produrre ricerca sempre più remunerativa ha anche abbassato la qualità dell’attività accademica, promuovendo articoli redatti da “scrittori fantasmi”, peer review di scarsa qualità e la scomparsa dei risultati non favorevoli derivati dagli studi clinici. La *filantropia imprenditoriale* si è costruita seguendo il modello creato dal Bayh-Dole, ma per ottenere con l’esenzione dalle tasse e un’apparenza di generosità una ricompensa lucrativa.

Un argomento a favore della *filantropia imprenditoriale* è che ciò crea un modo per sostenere piccole fondazioni che si occupano di malattie rare, per le quali dal punto di vista dei profitti, non vale la pena investire. Ma mentre le grandi aziende potrebbero essere criticate per i bilioni di dollari sospinti verso i farmaci per la disfunzione erettile ed il mercato dei farmaci off-label, la ricerca indirizzata verso le malattie molto rare potrebbe anche rappresentare un uso improprio dei fondi pubblici e privati. Gli sforzi per curare, anziché trattare o prevenire, malattie non note possono richiedere molte risorse, spostandole dalle condizioni di malattia più comuni. Gli alti costi implicati nella cura delle malattie rare sono eventualmente prodotti nel sistema sanitario da prezzi per i farmaci esageratamente elevati. Una simile scelta implica un “calcolo” morale incredibilmente complesso, che è meglio tenuto in conto dalle istituzioni pubbliche democratiche.

Per rendere gli avanzamenti in campo medco veramente filantropici, le ragioni di profitto devono essere rimosse dall’equazione. Se l’intento è di curare le malattie rare, allora noi dovremmo aumentare il budget del Sistema Sanitario Nazionale e altre iniziative di ricerca. Invece che balli di gala e iniziative di donazione, si dovrebbero usare tasse più alte per gli stessi ricchi benefattori in modo da finanziare quella ricerca che non ha già supporto. I brevetti biotecnologici sviluppati attraverso la *filantropia imprenditoriale* non dovrebbero portare con sé diritti esclusivi. Dovrebbero esserci i corrispondenti “generici” dei farmaci sul mercato, in modo da mantenere i costi sanitari bassi e non spingere ai debiti coloro che non hanno un’assicurazione.

(Una versione di questo articolo della rubrica di opinioni è apparsa in stampa il 6 Gennaio 2015, nella pagina A23 dell’edizione di New York con il titolo “Stop Subsidizing Big Pharma”)(tradotto da www.nytimes.com/search/sitesearch)

Donatello Salvatore, medico, Potenza
(donatello.salvatore@libero.it)

Il 19 Maggio 2013, John Fauber, un reporter del Milwaukee Journal Sentinel ha pubblicato un articolo intitolato “Cystic Fibrosis: Charity and Industry Partner for Profit”, esordendo con questa frase: “quando un ente di beneficenza correlato ad una malattia diventa un “venture capitalist”, annovera l'industria farmaceutica tra i vincitori”. Vari altri giornali hanno poi ripreso l'argomento, come negli articoli che ci sono stati forniti.

La questione è che la CFF, da un investimento/sovvenzione a Vertex di circa 150 milioni di \$ per lo sviluppo del farmaco Ivacaftor (Kalydeco®), ha poi venduto i suoi diritti di royalties su Kalydeco per \$ 3.3 miliardi e ora sta usando quel denaro per finanziare più lavoro di sviluppo di ulteriori nuovi medicinali e svariati altri progetti.

La partnership Vertex-CFF sembra essere un modello emergente per molte fondazioni ed organizzazioni di pazienti che in passato hanno finanziato la ricerca di base e clinica, spesso senza vincoli, con la speranza che il denaro potesse portare a nuove terapie innovative. Questa relazione è un nuovo modo di impiantare rapporti con l'industria farmaceutica, fa sorgere discussioni e pone questioni irrisolte fra chi la considera irta di pericoli e chi la vede particolarmente attraente per coloro che sono interessati a sviluppare trattamenti per le cosiddette malattie orfane, un gruppo di condizioni spesso trascurate dall'industria farmaceutica.

Robert Beall, presidente della CFF, ha detto che senza il sostegno finanziario della CFF, farmaci come Kalydeco non sarebbero mai arrivati sul mercato. Né le compagnie di assicurazione, né i pazienti hanno espresso alcuna preoccupazione per questa nuova ed insolita forma di conflitto di interesse. “Loro applaudono la decisione e il nostro modello di business al massimo”, ha detto Beall. “I pazienti sono entusiasti”. Alcuni hanno obiettato che quei fondi e il potere di “moral suasion” potevano essere utilizzati per indurre Vertex ad abbassare il prezzo di Kalydeco, che tuttora è estremamente elevato. Ma anche a questa obiezione è possibile controbattere che se la CFF avrà la capacità di differenziare la sua capacità di investimento in varie direzioni di ricerca e di sviluppare la cooperazione con altre aziende, ciò potrebbe portare allo sviluppo di farmaci concorrenti che, per ovvia legge di mercato, e sorvegliando che non si costituiscano Cartelli, contribuirà a ridurre i prezzi dei nuovi farmaci.

E' indubbiamente questa una materia delicata in cui pragmatismo e solidità di principi potrebbero cozzare, ma la realtà non è mai unica e le visioni di uno stesso problema vanno aggiornandosi nel tempo insieme con nuove opportunità e nuove relazioni fra le parti in causa. Riteniamo che ovunque vi sia libertà di movimento e d'impresa, egualmente debbano esservi adeguati controlli, specie quando le somme di denaro in gioco sono molto alte, a che il quadro rimanga limpido, che gli obiettivi e la strada per raggiungerli siano definiti a priori e che soggetti terzi possano garantire il controllo delle regole. Tendenze verso la speculazione finanziaria o la creazione di “charities” fittizie che potrebbero utilizzare benefici fiscali per consentire all'industria farmaceutica di scaricare sulla comunità i suoi costi dovranno essere evitate con grande attenzione.

In questo contesto, un'alleanza ed un confronto fra pazienti, operatori sanitari e fornitori di servizi e farmaci, ognuno coi suoi diversi fini, potrebbe comunque essere produttivo, per migliorare la globale qualità delle cure, ricordando che esistono

numerosi altri obiettivi su cui muoversi e che la stessa CFF sottolinea:

- Come incrementare la mediana di sopravvivenza dei trapiantati di polmone
- Come trattare le infezioni da germi “rischiosi” (MRSA, Micobatteri non tubercolari, Burkholderia cepacia)
- Come incrementare la capacità di controllo o di eradicazione di Pseudomonas aeruginosa
- Come riuscire a restaurare parte della funzione pancreatica
- Come la diagnosi precoce possa essere ulteriormente migliorata ed il conseguente trattamento rapidamente implementato

Tali programmi sono certamente meno “affascinanti”, e non è facile convincere o coinvolgere la ricerca accademica e privata su di essi. La disponibilità di fondi da dedicarvi diventa quindi una priorità che solo le charities possono sostenere.

Elisabetta Bignamini, medico e Elena Nave, filosofo, Torino
(ebignamini@cittadellasalute.to.it)

La grande rendita ottenuta dalla Fondazione per la Fibrosi Cistica (CFF) a seguito della vendita dei diritti sulle royalties per i farmaci sviluppati tramite iniziative di “venture philanthropy” ha palesato l'evidenza di un conflitto di interessi, il cui esito può essere giudicato in prospettiva morale e di diverse altre questioni, intrecciate tra loro, che ora andiamo a indicare brevemente.

Innanzitutto riscontriamo l'uso di termini che, per il significato loro attribuito, se posti nelle proposizioni nell'ordine in cui si presentano in questa vicenda, danno vita a una contraddizione: per definizione una fondazione “no-profit” non può produrre “profitto”. Detto altrimenti: se un certo ente produce lucro, non può essere definito, ed essere trattato, come un ente no-profit.

Questo primo punto richiede allora di interrogarsi sull'appropriatezza o meno dell'uso del termine “profitto” in questa precisa circostanza. Quell'immediato re-investimento del denaro guadagnato dalla CFF in nuova ricerca è proprio un profitto? Se l'ente, e i membri al suo interno, non guadagnano niente da questa transazione economica, certamente non ricavano un utile, non vi è distribuzione dei guadagni e allora forse quello prodotto “profitto” non è o, almeno, non nel significato tradizionale del termine. La CFF si porrebbe solo come un tramite tra le donazioni di privati che vogliono sostenere la ricerca di cure per gli individui affetti dalla patologia e le imprese impegnate in questa ricerca.

Il problema qui, più che di natura morale, è pragmatico e giuridico, ossia pone la questione della gestione economica degli enti del terzo settore e della coerenza dei principi che li governano e delle condotte che gli agenti che ne fanno parte promuovono. Se tali enti non sono “no-profit” occorrerebbe modificare il loro statuto giuridico e le norme che regolano il loro operato.

Il primo punto d'approdo a cui si giunge è che, se la mission della Fondazione è, nelle parole del suo Presidente, “portare una terapia ai pazienti”, l'atto di impiegare i soldi ottenuti con le donazioni per finanziare la ricerca farmaceutica finalizzata alla cura dei pazienti FC si presenta come uno scopo coerente e sorretto da buone ragioni. Si rivolgono direttamente a coloro che hanno individuato come detentori della risposta



più richiesta e più efficace rispetto ai bisogni dei pazienti.

Alcuni su questo punto hanno obiettato che l'investimento delle "venture philanthropy", scavalcando le istituzioni accademiche deputate alla ricerca e rivolgendosi direttamente alle aziende "che sviluppano farmaci per i pazienti", solleva una precisa questione morale, formulata in due modi distinti. Da un lato si afferma che la CFF con tali operazioni finanziarie realizza di fatto l'abborrita privatizzazione della ricerca scientifica, dall'altro che essa contribuisce alla creazione di un doppio binario per la ricerca, uno pubblico e uno privato.

A tale obiezione si potrebbe replicare che, almeno in Italia, la privatizzazione della ricerca è un fatto divenuto consueto da tempo, a fronte dell'impossibilità (o incapacità) dell'organizzazione statale di sostenere da sé la ricerca accademica. Il co-finanziamento delle imprese private è un requisito richiesto dalle pubbliche istituzioni come il MIUR per l'attivazione di numerosi progetti di ricerca, anche nei dipartimenti umanistici, ed è ormai pratica ordinaria che gli/le specializzandi/e siano sostenuti/e nei loro percorsi di formazione medica da borse di studio erogate con il contributo di case farmaceutiche o associazioni no-profit. Se si teme che il contributo economico delle imprese private intacchi la qualità o sovverta gli scopi della ricerca scientifica, non è certo la CFF l'ente verso cui dovrebbe sollevarsi l'indignazione morale. Sono piuttosto gli Stati che, consentendo finanziamenti e co-finanziamenti da parte dei privati, hanno essi, per primi, abdicato alla loro missione rinunciando alla purezza e alla incontaminazione della ricerca scientifica.

A noi pare che sia la questione del costo del nuovo farmaco prodotto grazie al finanziamento della CFF il grattacapo morale di questa vicenda. Tale costo, infatti, si è rivelato molto elevato.

Questo aspetto chiama in causa il rapporto della CFF con lo Stato, con l'azienda sanitaria pubblica – nei Paesi ove il costo dei suoi servizi non grava direttamente sui cittadini malati – e con i pazienti a cui è esplicitamente rivolto l'operato della Fondazione.

Nei confronti dello Stato si evidenzia che i soldi donati con elargizioni di privati consente a questi ultimi di detrarre la cifra donata alle organizzazioni del terzo settore dalle dichiarazioni dei redditi. Questo rappresenta un vantaggio sia per i donatori, la cui generosità viene premiata, sia per le organizzazioni che ricevono il denaro. Lo Stato offre dunque un trattamento di privilegio a questo tipo di transazioni economiche, ma non gode di alcun vantaggio rispetto al prezzo che esso dovrà pagare per consentire ai pazienti assistiti, in un paese come l'Italia, dal Sistema Sanitario Nazionale, di essere curati con il farmaco alla cui realizzazione lo Stato ha, pur indirettamente, contribuito. Questa procedura pare violare il principio dell'equa distribuzione delle risorse tra le parti che hanno partecipato alla creazione delle risorse stesse.

Su un altro piano si constata che, necessariamente, non tutti i pazienti bisognosi potranno usufruire di un farmaco tanto costoso. Laddove il sistema sanitario è gestito nella forma di assicurazioni che i privati pagano per ottenere la copertura dei trattamenti sanitari di cui abbisognano, il costo di questo nuovo farmaco potrebbe essere elevato al punto da non poterne fruire perché i pazienti potrebbero non essere in grado di sostenere la spesa assicurativa necessaria per ottenerne la prescrizione. Laddove invece sia in vigore un sistema sanitario in cui è lo Stato, tramite il sistema delle esenzioni, a coprire le spese sanitarie di base per i cittadini malati, un farmaco troppo costoso potrebbe aumentare in maniera esorbitante la

spesa pubblica oppure essere escluso dalla copertura statale e gravare interamente sui pazienti.

Qui la CFF entra in contraddizione con la sua mission: se quanto viene prodotto dal finanziare la ricerca non arriva ai pazienti che ne hanno bisogno, l'effetto sortito dalle scelte compiute della CFF contraddice la ragione principale per cui essa è stata fondata. Non è il diritto di proprietà della CFF, in questo caso, a risultare problematico, ma la mancata distribuzione di quanto ottenuto grazie ai favorevoli trattamenti posti in opera dallo Stato per consentire alla Fondazione di finanziare la ricerca. Non è la produzione di progetti di ricerca in sé il fine di questa Fondazione, ma la cura dei pazienti, di tutti, non solo dei più abbienti.

Fiorentina Ascenzioni, ricercatrice, Università di Roma "La Sapienza"
(fiorentina.ascenzioni@uniroma1.it)

Il mio commento parte da una dichiarazione del presidente della CFF Robert J Beall in risposta ad un articolo di Llewellyn Hinkes-Hones ("Stop subsidizing big pharma" New York Times, 6 gennaio 2015) sui rischi di quella che oggi viene definita "filantropia imprenditoriale". Il presidente della CFF ribadisce che *"la missione della Fondazione è stata sempre quella di ottenere trattamenti per i pazienti e il ritorno economico non può far altro che aiutare ... Tutti i fondi prodotti dai nostri investimenti sono reimmessi in nuove ricerche per trovare una cura e migliorare la salute e la qualità della vita dei pazienti"*.

La riaffermazione dei principi su cui si basa la CFF e la precisazione che gli introiti prodotti dalle attività della CFF sono reinvestiti in ricerca, tende a legare indissolubilmente i due aspetti, quello no-profit e quello legato all'acquisizione di royalties, in modo tale che le criticità sollevate dai guadagni acquisiti siano in realtà compensate, giustificate, dalla missione della fondazione.

In questa vicenda si evidenziano comunque aspetti contrastanti. Infatti, non si può non riconoscere l'impegno ed il successo che la CFF ha avuto negli anni e che ha prodotto un notevole incrementato non solo dell'aspettativa ma anche della qualità di vita dei pazienti FC. Questo impegno ha prodotto anche introiti notevoli legati alla commercializzazione delle terapie sviluppate che, se da un lato producono altro capitale da reinvestire in ricerca, dall'altro mettono sul mercato un prodotto che ha costi così elevati da non essere facilmente fruibili per i pazienti FC.

Come ricercatrice impegnata da anni in fibrosi cistica e sempre più pressata dalla necessità di reperire i fondi necessari per il continuo sviluppo delle conoscenze, in queste mie righe vorrei concentrarmi sulle possibili ricadute che la filantropia imprenditoriale può avere sulla ricerca.

Nonostante questa mia impostazione non posso non citare alcune criticità di questo sistema, derivanti dal fatto che gli introiti ottenuti dalla CFF per la vendita delle royalties, provengono dall'uso di risultati di ricerche finanziate con fondi provenienti da donazioni ed esen-tasse; che tali introiti generano quindi proventi da investimenti a più basso costo; che i farmaci ottenuti da questo sistema, sono al momento al limite della sostenibilità da parte dei pazienti; che lo stesso sistema potrebbe portare allo sviluppo di altri farmaci, del resto già annunciati, magari a più alto rischio di fruibilità da parte dei pazienti.

Torniamo però a focalizzare l'attenzione sulle ricadute che questo sistema di gestione della Fondazione può avere sulla ricerca, sia nell'immediato che nel futuro. Considerando l'immediato ci aspettiamo un maggior investimento da parte della CFF in progetti di ricerca, magari un aumento della quota destinata ai progetti di ricerca di base rispetto ai progetti di sviluppo di nuovi farmaci. Questi ultimi infatti, appaiono gestiti da un'affiliata della CFF, la CFFT (Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics), fondata nel 2000, che si colloca come una organizzazione non-profit che supporta attività collegate allo sviluppo di farmaci per la fibrosi cistica, dalla scoperta del farmaco alla sua valutazione clinica. Da una rapida analisi degli ultimi bilanci pubblicati sul sito della CFF si evince che i fondi destinati allo sviluppo di nuovi farmaci sono di gran lunga superiori (tra il 70% ed il 90% in più) a quelli dedicati ai cosiddetti progetti di ricerca di base. E questo è comprensibile se si pensa alla missione della Fondazione che consiste proprio nella ricerca di trattamenti per i pazienti. Ma, si può anche pensare che i maggiori investimenti sui progetti di sviluppo dei farmaci siano dettati da una maggiore possibilità di ritorno economico, cosa molto più difficile da ottenere con il finanziamento di progetti di ricerca di base.

Perché è importante supportare la ricerca di base? La ricerca di base non è specificamente orientata allo sviluppo di farmaci ma piuttosto è dettata dalla volontà di capire e descrivere i vari fenomeni che contribuiscono allo sviluppo della malattia. Ma non ci si deve dimenticare che la descrizione di un fenomeno è il prerequisito per lo sviluppo di interventi che vadano a correggere/modulare il fenomeno stesso. Questo suggerisce che lo sviluppo di nuovi trattamenti terapeutici non può fare a meno delle conoscenze acquisite con la ricerca di base. A sostegno di questa tesi basta considerare che senza gli studi sulla struttura della proteina CFTR, malfunzionante nei pazienti affetti da fibrosi cistica, non si sarebbe arrivati allo sviluppo del Kalydeco, una piccola molecola in grado di correggere una particolare disfunzione della CFTR. Anche se è più immediato e facile ricondurre l'aumentato benessere dei pazienti FC alla presenza di nuovi farmaci e strategie terapeutiche, non si può non considerare che lo sviluppo di nuove terapie è comunque legato ai numerosi studi che hanno esaminato/descritto i vari meccanismi che concorrono allo sviluppo della malattia. Gli studi di ricerca di base sono i motori primari per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Questi aspetti devono essere portati all'attenzione della comunità FC, discussi e valutati. Si può sempre decidere che si preferisce investire nella parte finale di questa catena, che idealmente lega le conoscenze acquisite in ricerche di base, all'utilizzo di tali conoscenze, ma lo si dovrebbe fare con le opportune conoscenze.

Tornando alla CFF, l'impegno economico impiegato nei programmi di sviluppo di nuove terapie (Therapeutic Development Program) rispetto ai progetti di ricerca (Research grants) appare troppo sbilanciato e forse controproducente per le finalità della Fondazione. Infatti, una delle ragioni che è stata avocata per giustificare gli elevati costi del Kalydeco è proprio la ridotta quantità di prodotti portati sul mercato nei 15 anni di attività della Vertex. Se ne deduce che, gli attuali costi del Kalydeco devono compensare anche questa ridotta disponibilità di conoscenze da applicare nella ricerca di nuovi farmaci. Non sarebbe più semplice aumentare i progetti di ricerca di base per accumulare un maggior numero di conoscenze e quindi ampliare il bacino di possibili target terapeutici?

Quanto la scelta della CFF di destinare il 90% dei fondi destinati alla ricerca allo sviluppo di nuove terapie è dettata dalla missione della Fondazione e quanto dalla necessità immediata di immettere nel mercato nuovi farmaci? È possibile che quest'ultima preoccupazione prevalga, magari anche solo per il timore che le aziende farmaceutiche non investano più nello sviluppo di farmaci destinati a malattie rare, che per definizione hanno un mercato ristretto e quindi scarse prospettive di guadagno.

La questione posta dalla filantropia imprenditoriale della CFF, seppur con alcuni risvolti positivi, è senza dubbio complessa, degna di un ampio dibattito tra le comunità coinvolte, pazienti, ricercatori, industriali e gli enti pubblici. Tale dibattito potrebbe contribuire alla determinazione di regole chiare, dichiarate dalle fondazioni e condivise dalla comunità dei pazienti, dei loro famigliari e di tutti coloro che contribuiscono con le loro donazioni, al sostentamento delle Fondazioni. Di ciò se ne avvantaggerebbe anche il mercato del farmaco, in quanto la vicenda Kalydeco potrebbe aprire a facili sponsorizzazioni di privati alla ricerca di farmaci di successo, che possono non rappresentare una priorità per la salute pubblica, bensì un marketing.

Pensando proprio al marketing, è anche necessario riflettere sul tipo di trattamenti farmacologici da sviluppare. Le industrie saranno mai interessate a sviluppare un trattamento risolutivo, come la terapia genica? Non a caso questo approccio terapeutico è attualmente in fase di studio e di sperimentazione clinica quasi esclusivamente in UK ad opera del consorzio inglese di terapia genica "UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium".

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

La notizia che la Fondazione Americana per la Fibrosi Cistica (CFF) abbia venduto le *royalties* di nuove terapie per la fibrosi cistica ad una azienda d'investimenti, la Royalty Pharma, per 3.3 bilioni di dollari (si vedano i due articoli sul *New York Times* pubblicati in questo stesso numero di *Orizzonti FC*), invece che attendere di incassarle nel tempo, indica che il finanziamento sulle malattie rare sta cambiando. Da un duplice modello d'investimento pubblico/privato si sta passando a uno di *filantropia imprenditoriale* (venture philanthropy), secondo il quale le organizzazioni non-profit che hanno come fine quello di promuovere la ricerca su di una particolare malattia, finanziano le aziende farmaceutiche e non (o meno) le istituzioni accademiche. L'operazione riguarda soprattutto la scoperta del Kalydeco e di altri farmaci mirati al difetto genetico dei pazienti con fibrosi cistica da parte della Vertex Pharmaceuticals, in partnership con la CFF.

Diciamo che sono finiti i tempi pionieristici in cui Francis S. Collins, uno degli scienziati che ha contribuito alla scoperta del gene della fibrosi cistica nel 1989, chitarra in mano, intonava una canzone *country* davanti a migliaia di delegati in una delle mastodontiche *venue* in cui vengono organizzati i congressi della CFF. E forse questa notizia fa da epilogo alla fine della "serendipità" della ricerca biotecnologica, farmacologica, o di altre branche del sapere (1). Era il 1928 quando Alexander Fleming, rimasto assente dal suo laboratorio per alcuni giorni, scoprì su di una capsula di Petri la mancanza di crescita batterica intorno ad una muffa (poi identificata come *Penicillium*



notatum), che aveva contaminato le colture di stafilococchi. Era la scoperta della penicillina che, comunque, solo alle ricerche successive di Ernst Boris Chain, Norman Heatley e Howard Florey ad Oxford verrà identificata correttamente dal punto di vista chimico e quindi isolata. Grazie ad un contributo della Rockefeller Foundation, Florey e Heatley portarono la muffa negli Stati Uniti per essere finanziati da aziende farmaceutiche e dall'esercito americano, al fine di aumentarne la produzione ed utilizzare il primo antibiotico nella cura dei soldati alleati al fronte. Questa storia così famosa (ma non l'unico di serendipità in campo biomedico) insegna due cose. Poiché alla produzione e manifattura della penicillina parteciparono università, centri di ricerca pubblica, militari e oltre 20 aziende, tale sforzo su scala industriale fu di fatto il primo passo per l'egemonia delle *big pharma* statunitensi (2). Quindi, anche se una scoperta così importante avvenne per serendipità (e comunque non dobbiamo dimenticare che Fleming lavorò come chirurgo sul fronte francese della prima guerra mondiale e fu anche lo scopritore del lisozima, sempre casualmente in seguito alla caduta di una sua lacrima su di un'altra capsula), prima o poi dovette fare i conti con i finanziamenti pubblici e privati, un caso emblematico che dovrebbe far riflettere sulla riduzione dei finanziamenti pubblici almeno in Italia. Inoltre, questo caso, anche se fa parte dei "tempi eroici" in cui i ricercatori passavano da soli il loro tempo con abnegazione e passione ad armeggiare con beute e capsule al fine di trovare il "proiettile magico" che sconfiggesse i batteri patogeni e non creasse danno all'organismo umano (di cui il grande microbiologo tedesco Paul Ehrlich, l'iniziatore della chemioterapia, fu uno dei fautori), fa capire come il coinvolgimento di altre *expertise* che aumentino il raggio delle proprie ricerche sia fondamentale per arrivare a concepire un prodotto di ricerca che sia una pietra miliare nella ricerca biomedica.

Oggi, di fatto, i ricercatori singoli sono stati sostituiti da team di ricerca che affrontano le complessità della ricerca in maniera multi- ed interdisciplinare. E tale complessità si riflette sul finanziamento della ricerca. Non è facile oggi trovare fondi adeguati per perseguire una ricerca a tutto tondo: ad esempio in Italia i finanziamenti pubblici si sono fatti sempre più esigui e quindi bisogna rivolgersi a fonti alternative, come le organizzazioni non-profit (3). Queste ultime stanno ora adottando il modello della *filantropia imprenditoriale*. È anche però corretto chiedersi se, invece di ottenere quelle *royalties* la CFF non abbia invece potuto fare qualcosa per abbassare il prezzo del Kalydeco che oggi si attesta su 300.000 dollari l'anno per paziente (in Italia circa 250.000 Euro). A fronte di 75 milioni di dollari che la CFF ha ricevuto da fondi pubblici e privati e che ha dato alla Vertex per la ricerca e sviluppo di nuovi farmaci per la fibrosi cistica (4). Ma se quelle *royalties* servissero per creare nuova ricerca e creare le basi per nuove ricerche o un impatto sulla scoperta di nuovi farmaci, come dichiarato dallo stesso Presidente della CFF Robert J. Beall, questo avrebbe senso.

Il problema, concentrandoci ora alla fibrosi cistica, è che si parla di 30.000 pazienti negli Stati Uniti e di 70.000 in tutto il mondo, di cui solo il 5% è trattabile con Kalydeco. Attualmente si sta infatti cercando di estendere l'uso del Kalydeco ad altre mutazioni della classe III (come la G551D verso cui era inizialmente usata) e verso la stessa mutazione più frequente, ovvero la F508del. Quindi, la già elevata spesa delle assicurazioni americane o quella dei sistemi sanitari in Europa, continuerà a crescere, tenendo conto che il farmaco

verrà preso necessariamente per decenni, portando ad un costo di svariati milioni di dollari o di Euro (5). Ma questo ha delle implicazioni etiche anche verso le malattie più frequenti, come le malattie cardiovascolari ed i tumori. È giusto investire tutti questi soldi verso le malattie più rare non impiegandoli in quelle che affliggono la maggior parte della popolazione? E perché non è stato ancora possibile produrre una versione generica del Kalydeco? La risposta è che la Vertex opera in regime di monopolio in questo specifico settore. E quali sono i possibili conflitti di interesse dei medici che hanno contribuito alla ricerca e sviluppo del Kalydeco?

Lasciando da parte le questioni etiche e finanziarie (che comunque interessano la salute ed il portafoglio dei pazienti) e venendo ai ricercatori, è possibile anche che le organizzazioni non-profit, volendo perseguire il modello della CFF, concentrino i loro sforzi verso le aziende farmaceutiche divergendo il grosso della somma da entità accademiche che annaspiano nella loro ricerca. Esistendo anche una ricerca che studia le basi genetiche e fisiopatologiche delle malattie, è possibile pensare che questi ambiti vengano finanziati sempre meno? E, arrivando al succo della questione, è immaginabile che le organizzazioni non-profit non aiutino anche coloro che propongono una ricerca di base che naturalmente abbia solide basi scientifiche? Non dobbiamo infatti dimenticare che la scoperta e sviluppo di Kalydeco è dipesa comunque da una ricerca di base che dalla scoperta del gene ha portato in 23 anni ad individuare una possibile cura per la fibrosi cistica sotto forma di medicina personalizzata (6). E in questo percorso i gruppi di ricerca accademici hanno costituito il volano della successiva ricerca traslazionale e di quella applicata al paziente. Dall'ambito della ricerca di base potranno nascere nuove idee e, perché no, nuove ricerche che infine potranno portare ad una terapia che possa curare tutti i pazienti affetti da una malattia come la fibrosi cistica che ha molteplici sfaccettature genetiche, fenotipiche e cliniche.

1. "Serendipity" è un neologismo inglese che indica quel tipo di scoperta accidentale, nata dal caso, mentre si sta cercando tutt'altro.
2. M. Capocci, *La guerra fredda della penicillina*, «Le Scienze», n. 548, pp. 63-69, aprile 2014.
3. Lettera: Finanziamenti pubblici per la Ricerca in Italia, 22 novembre 2013 (<http://www.roars.it/online/lettera-finanziamenti-pubblici-per-la-ricerca-in-italia/>). Nella lettera firmata dai presidenti di rappresentative delle più importanti Società scientifiche Italiane per le ricerche nelle Scienze della Vita, indirizzata al Ministro dell'Università della Ricerca Scientifica Maria Chiara Carrozza, si stigmatizza il basso finanziamento italiano per Ricerca e Sviluppo rispetto ad altri paesi europei contemporaneamente ad una penalizzazione dei fondi destinati al progetto "Giovani in Ricerca 2012", rispetto ai Progetti Nazionali di Ricerca (PRIN). Un periodo della lettera fotografa «il sistema italiano nel quale i gruppi di ricerca sono piccoli e basati su un lavoro di gruppo a cui partecipano ricercatori giovani e meno giovani, date le limitate risorse finanziarie, i ridotti spazi a disposizione, le difficoltà amministrative ed accademiche da superare, il tempo limitato per la ricerca».
4. D. Cohen & J. Raftery, *Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable*

- funding*, «British Medical Journal», 348:g1445, 2014.
5. Il bilancio costo-beneficio è però tutto ancora da dimostrare, tenendo conto dell'alto rischio di interazione del Kalydeco con altri farmaci e di un possibile rischio aumentato per infezioni e tossicità epatica. Si veda *Ivacaftor. Uncertain harm-benefit balance*, «Prescrire International», 22, pp. 229-231, 2013.
 6. M. Chignard & R. Raamphal, *Basic research funding by philanthropic organizations: A case in point*, «American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine», 188, pp. 1376-78, 2013.

Gianni Mastella, Direttore Scientifico della Fondazione Italiana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica, Verona
(gianni.mastella@ospedaleuniverona.it)

Il *business* realizzato dalla CF Foundation americana, con la vendita delle proprie *royalties* ad una finanziaria di investimenti per i prodotti Vertex per la cura della fibrosi cistica, inaugura una storia nuova per le *charities* dedicate alla ricerca di cure per malattie rare. Queste Fondazioni diventano a loro volta delle società finanziarie che utilizzano gli utili derivati dal commercio dei prodotti che hanno contribuito a sviluppare. L'intento dichiarato di queste Fondazioni è ora quello di impiegare i fondi derivati dalla loro partecipazione d'impresa per accelerare la ricerca di nuovi farmaci in grado di curare tutte le persone affette dalla malattia di cui si occupano.

Qui nasce il primo grande problema fatto ben emergere da L. Hinkes-Jones nell'articolo del 5 gennaio 2015 su *New York Times*: la grave omissione fatta dalla CF Foundation, che evoca inevitabilmente un conflitto di interessi, cioè il non aver influito sui prezzi del farmaco Kalydeco che portano oggi a 300.000 dollari l'anno il costo per un paziente che assume tale farmaco. E tale omissione trascina con sé il rischio che la fondazione che ha finanziato le ricerche Vertex possa non essere interessata (o ad esserlo limitatamente) a influire sul contenimento del prezzo del farmaco perché questo decurterebbe la quota di profitto che la fondazione ricaverebbe per il commercio del farmaco. Il presidente della CF Foundation, nell'articolo del 19 novembre 2014 di A. Pollack, sullo stesso giornale, avrebbe affermato che non era nel potere della CFF intervenire sui prezzi: questo lascia molto perplessi, ponendosi la questione di quanto sia imprescindibile che lo sponsor di una tale impresa debba essere centrale nella costruzione dei prezzi. Infatti la Fondazione che finanzia l'industria per trovare una cura per la fibrosi cistica non può ignorare la necessità di rendere accessibile a tutti il risultato della ricerca, tenuto conto anche di quanto i malati stessi hanno contribuito ai risultati di quella ricerca. E quei malati rischiano di non poter accedere, per ragioni economiche, all'impiego del farmaco che magari hanno contribuito a sperimentare.

In tutto questo viene anche abitualmente trascurato quanto abbiano contribuito, indirettamente ai risultati ottenuti dalla compagnia farmaceutica, ricercatori di varie parti del mondo con studi che hanno creato le premesse per quella ricerca e offerto supporti e spunti metodologici nel corso della ricerca stessa. I costi di tutto questo, sostenuti da spesa pubblica e da donazioni private, sono difficilmente calcolabili ma sono complessivamente ingenti e questi non hanno ritorni economici.

Queste considerazioni pongono seri dilemmi alla gestione della ricerca biomedica. Sembra infatti sia ineludibile che la ricerca cosiddetta accademica, quella che si svolge da noi prevalentemente nelle università e nei centri CNR e sostenuta da finanze pubbliche e supportata in parte da risorse private di "beneficenza", debba far confluire nell'industria farmaceutica i risultati buoni della propria attività. Perché, almeno nel nostro Paese, solo l'industria ha i mezzi tecnici e soprattutto le risorse finanziarie per far progredire lo sviluppo di nuovi farmaci. E' il problema che si pone anche la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica. Senza l'industria i risultati della nostra ricerca rischiano di rimanere senza sbocco utile per i malati e siamo costretti a consolarci del contributo comunque dato dalle pubblicazioni, realizzate con quella ricerca, alla conoscenza dei problemi inerenti lo sviluppo di nuove terapie, che altri – e l'industria per prima – utilizzeranno.

L'articolo del 5 gennaio solleva poi un altro grosso problema, certamente molto rilevante negli USA che detassano fortemente le liberalità fatte alle Fondazioni, un po' meno in Italia, dove le detrazioni e le deduzioni fiscali per donazioni fatte a Fondazioni ed enti che si occupano di ricerca sono molto modeste. Tuttavia si profila la condizione per cui la fiscalità, cui lo Stato rinuncia, vada in ultima analisi a supportare, come è avvenuto per il connubio CFF-Vertex, la ricerca dell'industria, che finirà con il caricare sui cittadini o sul bilancio pubblico dello Stato il costo dei farmaci che essa avrà sviluppato con il contributo indiretto dello Stato stesso. Ma inevitabilmente nasce a questo punto il problema della dipendenza della ricerca dall'industria: questa investirà sulle linee di ricerca che si presume possano dare sostanziale profitto. Questo fatto impone non pochi limiti all'indipendenza della ricerca biomedica, che rischia di essere condizionata dalle scelte dell'industria farmaceutica, legate inevitabilmente al profitto, anche nel campo delle malattie rare ed in quello specifico della fibrosi cistica.

Un'ultima considerazione: la Fondazione che si trasforma in una finanziaria, magari nelle grosse dimensioni del caso CF Foundation, come si porrà nei confronti del mondo dei suoi sostenitori che hanno contribuito con tante iniziative, spesso molto faticose, a mettere insieme risorse per promuovere la ricerca? Si sentiranno inutili? Delegeranno al mondo degli affari le loro speranze e le loro istanze di ricerca, che non sono solo la scoperta di cure radicali? Verrà meno la loro partecipazione vitale alla comunità che li rappresenta nella gestione delle strategie di salute? Sono al momento solo quesiti, ma sono essi propedeutici forse a prepararci ad un modo nuovo di concepire il mondo della scienza e delle opere di scienza per la salute.

Gianna Puppo Fornaro, Presidente della Lega Italiana Fibrosi Cistica – Onlus, Genova
(giannapuppo@gmail.com)

La problematica da affrontare in un caso come quello della vendita da parte della CFF delle *royalties* ad un'agenzia specializzata, ricevendone in cambio 3,3 miliardi di dollari, è molto più complessa di quanto appare in prima istanza: un buon affare, anzi un ottimo affare, anche perchè una cifra così ingente non risulterebbe ottenibile con un'attività di tipo "più tradizionale", soprattutto in termini così immediati e quindi funzionali allo scopo di investirli nelle terapie immediate per i pazienti.



I problemi di etico-opportunità naturalmente vengono prima. Soprattutto in un paese come gli Stati Uniti dove è tutto previsto, regolato e quindi formalmente ineccepibile (finanziamento detassato, investimento, partecipazione agli utili, vendita anticipata delle royalties); il finanziamento di una singola azienda comporta almeno in parte l'estraneazione di tutte le potenziali aziende concorrenti, che vedrebbero nella relazione privilegiata tra CFF ed un'azienda specifica un'alleanza di fatto contro i loro interessi (perché aiutare x che finanzia y e, perché no, lo informa di possibili risultanze di contatti a latere). Questa è un'operazione, che va quindi ben valutata in anticipo e, se effettuata, attentamente monitorata.

Il rapporto con l'azienda finanziata dovrebbe prevedere da subito le contropartite che potranno derivare: costi per quanto possibile contenuti del prodotto finale, partecipazione alle royalties (questo è un conflitto d'interesse per definizione: servono i prezzi bassi, così come un utile adeguato a garantire royalties significative). Il ricevimento delle royalties o la loro vendita anticipata, che per definizione non possono essere tenuti riservati, avrebbero un impatto negativo sul popolo dei donatori, che penseranno che la CFF non ha in fin dei conti quel gran bisogno di fondi: l'appello alle donazioni non è infatti una semplice raccolta di fondi; il ballo di gala, la sponsorizzazione, la manifestazione ludica, la donazione privata individuale od aziendale sono il mezzo forse più efficace per portare il problema al cuore della gente.

Come dice un proverbio inglese "don't put all your eggs in one basket (non mettere tutte le tue uova in un unico cesto). Quindi le strade da seguire devono essere molteplici: la scelta della relazione privilegiata con un'azienda farmaceutica e le sue conseguenze finanziarie non possono e non debbono essere abbandonate, visto che il risultato economico (e quindi di riflesso sanitario) che ne può derivare non è ottenibile con altri mezzi. Naturalmente, però, non possono essere abbandonate le relazioni e la ricerca di opportunità con altre aziende del settore per evitare il loro progressivo abbandono di interesse negli studi sulla malattia ed all'identificazione di un'unica azienda con la cura della malattia, ma soprattutto le donazioni devono continuare ad essere il flusso pulsante della fondazione. Tutto deve essere fatto usando attenzione e prudenza: in altre parole molto buon senso.

Alberto Gerosa, paziente adulto, Milano
(alberto.gerosa@alice.it)

Quando ho letto i due articoli apparsi sul New York Times lo scorso inverno (1) ho subito pensato a come un mio caro amico è solito introdurre il tema delle aspettative del paziente: "Cosa vogliono i pazienti? Una cura per la fc, subito, a basso costo. Grazie e tanti saluti!". E' una introduzione molto efficace che, come paziente quarantaseienne, sottoscrivo pienamente. Se questa è la premessa, temo che le implicazioni bioetiche evocate nei due articoli finiscano per non destare molto interesse nei pazienti.

Avevo però un paio di cartelle da riempire per tener fede all'impegno di scrivere questo contributo e quindi mi sono sforzato di approfondire. Ed infatti nelle prime letture (2) mi sono subito imbattuto in Paul Quinton, un ricercatore malato di fc (University of California, San Diego), che assieme ad altri 28 ricercatori pare abbia scritto una lettera a Vertex asserendo che il prezzo di Kalydeco è eccessivo e porta ad "un conflitto

fondamentale tra egoismo e altruismo".

Forse valeva la pena di farsi qualche domanda. Ecco quali sono secondo me le domande che, di fronte alla pratica della *venture philanthropy* (VP), sono in grado di enucleare i punti critici:

- a. è possibile che la VP, e quindi l'introduzione della logica del profitto, distolga le charity dalla loro mission a servizio del paziente?
- b. è reale il conflitto di interesse per cui le charity non farebbero nulla per tenere basso il prezzo dei farmaci in modo da ottenere un maggior guadagno? Quali strumenti sarebbero ipotizzabili per risolvere tale conflitto di interessi?
- c. la VP potrebbe disincentivare le donazioni a favore delle charity?
- d. è etico che le donazioni esentasse che le charity ricevono siano impiegate per finanziare company private e garantiscano un lucro?
- e. la VP rischia di spingere verso una ricerca "remunerativa" a scapito di una ricerca basata sulle "priorità" individuate da una politica pubblica?
- f. la politica pubblica, in alternativa, sarebbe in grado di dare adeguato sostegno alla ricerca, malattie rare comprese?

Non ho la velleità di trovare una risposta alle questioni aperte e probabilmente questa non è nemmeno la sede adatta. Ho però provato ad animare un dibattito ponendo queste domande ad alcune personalità del mondo fc (e non solo) il cui ruolo fosse attinente alla problematica in esame. Alcuni interlocutori si sono esclusi da tale dibattito perché impegnati a loro volta a dare un autonomo contributo in questa rivista. Ne è uscito un confronto a tre tra il direttore generale di AIFA, Luca Pani, il prof. Michele Samaja (Università San Paolo di Milano), che è un genitore di paziente fc, nonché l'amico di cui ho parlato sopra, ed il sottoscritto.

"Assistiamo negli ultimi anni ad una "evaporazione" dei canali istituzionali di reperimento delle risorse che spinge a formare un settore ibrido *for-profit* e *no-profit* che persegue una missione sociale. Anche la congiuntura economica ne sarebbe una concausa. Nell'ambito delle malattie rare inoltre le grandi aziende farmaceutiche, sempre più spesso, lasciano campo libero a realtà aziendali minori. Queste ultime sono naturalmente spinte a cercare una collaborazione con le organizzazioni dei pazienti per almeno due motivi. Innanzitutto per ottenere finanziamenti dato che, per le loro piccole dimensioni, non dispongono in genere di grandi risorse. Secondariamente per accedere ai pazienti stessi, indispensabili per condurre gli studi clinici e sempre più spesso invocati per la definizione e valutazione dei trial stessi (ad esempio per individuare opportunamente endpoint). La VP si muoverebbe in tale contesto ed in una certa misura sarebbe una tendenza inevitabile" (Pani).

"Non pare così incombente il rischio che le charity possano essere distolte dalla loro mission a favore dei pazienti a condizione che vi sia un **reinvestimento delle risorse in nuova ricerca**. La credibilità delle charity sarebbe anche salvaguardata qualora si dichiarassero in modo trasparente le relazioni esistenti fra i diversi attori coinvolti nelle operazioni di VP. Questo implica che la copertura dei costi di funzionamento degli enti *no-profit*, compresi gli stipendi di coloro che ci lavorano, deve essere garantita solamente da donazioni non

ascrivibili né in toto né in parte all'industria farmaceutica o da quote associative. La credibilità delle charity sarebbe anche salvaguardata qualora si dichiarassero in modo trasparente le relazioni esistenti fra i diversi attori coinvolti nelle operazioni di VP" (Pani). "D'altro canto è impensabile che si possano fare importanti progressi contando sulle sole donazioni, quindi ben venga la logica del profitto purché vi sia un **controllo da parte dei pazienti stessi**" (Samaja). "Il reinvestimento delle risorse in ricerca ed il controllo da parte dei pazienti si configurano come i due driver che permettono anche di controllare i possibili conflitti di interesse e sanare l'anomalia di enti *no profit* che finanziano enti *for profit*. Questi stessi driver escluderebbero inoltre il rischio di una disaffezione da parte dei donatori verso le charity. Riguardo questo ultimo aspetto la VP dovrebbe anzi essere opportunamente rappresentata come un fattore che agisce da "moltiplicatore" delle donazioni" (Samaja).

"La VP riempie un vuoto lasciato da una politica pubblica che manca e che in ogni caso non sarebbe in grado, nella fase attuale, di dare adeguato sostegno a tutte le esigenze di ricerca che si impongono, soprattutto con riferimento alle malattie rare" (Samaja). "Ma il ruolo delle organizzazioni dei pazienti non si esaurisce in questo. Il Regolatore Pubblico deve beneficiare del loro apporto nella definizione delle priorità, nella valutazione delle terapie, nella validazione degli endpoint. Siamo in un'era di personalizzazione delle terapie dove è cruciale ottenere informazioni sulle caratteristiche delle singole patologie, delle loro sottopopolazioni fino al singolo paziente. L'importanza di sentire la voce del paziente nello sviluppo dei farmaci è sempre più importante soprattutto durante le sue prime fasi mentre lo è molto meno quando lo sviluppo è già avviato" (Pani).

Ritengo che la condizione di reinvestire le risorse in nuove ricerche ed il controllo da parte dei pazienti siano effettivamente i baluardi in grado di allontanare i rischi che la VP, e quindi la logica del profitto, per sua natura porta con sé. Il coinvolgimento del paziente, in particolare, è un risultato che va conseguito con un mutuo e reciproco riconoscimento dei soggetti e dei rispettivi ruoli: pazienti, clinici, ricercatori, industria del farmaco. In Italia l'esperienza del Gruppo IPACOR in seno a SIFC rappresenta il tentativo di dare attuazione all'alleanza che deve instaurarsi tra questi soggetti. Il ruolo del paziente non diventa cruciale solo in relazione alla problematica della VP e del profitto ma è e rimane cruciale sotto ogni aspetto. A partire dall'assistenza, come oramai generalmente accettato (ma probabilmente non sempre realizzato), sino a giungere alla ricerca.

Nel dibattito che ho sopra sintetizzato i rischi della VP sono invariabilmente paventati rispetto ad uno schema classico dato in ogni caso per funzionante ed etico, ovvero lo schema secondo il quale le charity finanziano enti pubblici, universitari e istituti in genere senza scopo di lucro. Ebbene questo schema, in cui la logica del profitto è assente, di per sé non garantisce che le aspettative dei pazienti siano recepite e soddisfatte. Garantisce senz'altro la fama e la notorietà per i ricercatori che scalano le classifiche degli impact factor ma non necessariamente risponde alle esigenze del paziente. In questo senso il coinvolgimento del paziente si configura come un presupposto indispensabile nella definizione delle strategie, nello svolgimento dei trial, nella condivisione dei risultati. Questo sia nel caso della ricerca governata con la *venture philanthropy* sia nel caso della ricerca classica.

Ogni anno in Lombardia si svolge un seminario aperto ai

pazienti ed alle loro famiglie in cui si trattano le novità nel trattamento della fc. Vi partecipo con ansioso interesse ogni anno ormai da qualche decennio. Non è certo il caso di riassumere qui i progressi che nel corso del tempo ho visto li rappresentati, progressi che hanno permesso un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti ed un allungamento della loro vita media. Ma i pazienti ed i loro familiari mostrano invariabilmente e costantemente anno dopo anno una avidità che non riesce ad essere colmata da tali pur lusinghieri progressi. La notizia attesa spasmodicamente rimane solo una: la cura definitiva della fc. L'ultimo seminario svoltosi la primavera scorsa è ruotato attorno all'intervento di Alessandra, in terapia con Kalydeco (è possibile vedere questo intervento qui: <http://youtu.be/cUeEPILPIQY>).

La notizia tanto attesa, anche se solo per alcuni, sembra arrivata. Senza la *venture philanthropy* non sarebbe successo.

(Ringrazio Sara Casati per le ricerche bibliografiche)

1. Llewellyn Hinkes-Jones, *Stop Subsidizing Big Pharma*, New York Times, 06/01/2015 – Andrew Pollack, *Deal by Cystic Fibrosis Group Raises Cash and Some Concern*, New York Times, 19/11/2014
2. Lauren Arcuri Ware, *Venture Philanthropy: A New Driver for Research*, <http://archive.protomag.com>

Nota della Redazione - Riportiamo di seguito anche l'intervento complessivo del Direttore Generale dell'AIFA, che ha gentilmente aderito alla proposta di contribuire anche direttamente al dibattito. Il testo segue le domande poste da Alberto Gerosa.

Luca Pani e Silvia Cammarata, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma
(s.cammarata@aifa.gov.it)

*a. è reale il rischio che la *venture philanthropy* (VP), e quindi l'introduzione della logica del profitto, distolga le charity dalla loro mission di aiutare i pazienti?*

e. sempre con riferimento alla privatizzazione di cui al punto d., è reale il rischio di una spinta verso una ricerca "remunerativa" e non invece verso una ricerca basata sulle "priorità" dal punto di vista della politica pubblica

Mi pare che negli ultimi anni si assista, anche in Europa (meno in Italia), a una modifica nell'approccio al finanziamento della ricerca e sviluppo dei farmaci che in realtà segue tendenze già in parte consolidate oltreoceano e conosciute da molto tempo.

E' lecito porsi dunque le domande prospettate e che sono in parte quelle che hanno animato e animano la discussione in USA, ma per poter meglio rispondere in realtà bisogna inquadrare la situazione e fare una premessa.

Quello che succede in questo campo potrebbe solo in parte derivare da una stasi del sistema economico che impone la creazione di nuovi strumenti che possano aggiungersi a quelli a disposizione per favorire, ad esempio, la ricerca di farmaci innovativi. I motivi alla base dello sviluppo di esperienze di *Venture Philanthropy* (VP) possono essere intuiti da una lettura del report "Assessing Venture Philanthropy" dell'Harvard Business School all'interno del corso di *social entrepreneurship*, che raccomanda la VP anche in ambito *no profit* dato che:



“i canali istituzionali di reperimento delle risorse stanno evaporando” e va emergendo: “un settore ibrido composto da organizzazioni *for-profit* e *non-profit* che generano/accumulano risorse perseguendo una *mission sociale*”.

Il concetto di VP è stato introdotto nell'Aprile 1997 con la pubblicazione di “*Virtuous Capital: What Foundations can Learn from Venture Capitalists*” dove tre dottorandi di Harvard si interrogavano sul perché alcune cospicue donazioni da filantropi non avevano avuto l'impatto atteso a livello sociale e cercavano di capire come le fondazioni filantropiche avrebbero potuto apprendere alcune pratiche utili dai veri “*venture capitalists*”. Le conclusioni raccomandavano ai filantropi di considerare metodi di *Venture Capitalism* che includessero veri e propri investimenti finanziari con lo sviluppo di un *business plan*, valutazioni di *risk management*, misure di *performance*, pianificazione dei rapporti, valutazione della durata e grandezza degli investimenti e – soprattutto - di *exit strategy*.

D'altra parte le organizzazioni non governative (NGO) si sono trovate ad affrontare sfide critiche e la loro sopravvivenza e le loro risorse finanziarie sono state influenzate dai notevoli cambiamenti conseguenti alla recessione economica globale. Anche per questo per le NGO (e non solo) è stato essenziale trovare un equilibrio tra il rafforzamento delle strategie di autofinanziamento e il mantenimento della propria *mission*. Nell'articolo della Bridgespan “*Why More Nonprofits Are Getting Bigger*” si legge che due fattori chiave, che hanno contribuito a questo risultato, sono stati filantropi orientati ai risultati e ambiziosi imprenditori in cerca di soluzioni utili per far fronte alle principali sfide sociali.

In USA sono sorte diverse fondazioni *no profit* con obiettivi filantropici ed è eclatante l'esempio della Bill and Melinda Gates Foundation nata nel 2000 dalla fusione della Gates Learning Foundation e della William H. Gates Foundation e diventata la maggiore *charity* al mondo con un patrimonio di 38 miliardi di dollari attiva nella ricerca medica, nella lotta a patologie infettive, nel miglioramento delle condizioni di vita nel terzo mondo.

Tutto ciò sta avvenendo anche in Europa ed in Italia iniziamo ad avere alcuni esempi.

Oggi anche le fondazioni di *patients' advocacy* stanno sfruttando la “*Venture Philanthropy*” e sono chiamate in causa fin dai primi stadi di sviluppo del farmaco. Mentre prima si limitavano, più o meno insistentemente, a far presente la necessità di cercare una terapia, oggi si interessano, non solo economicamente, in prima persona all'attività di ricerca con l'obiettivo dichiarato di favorire la ricerca solo e soltanto per colmare specifici *medical unmet need*.

Vi è poi, ovviamente, la necessità di osservare la filantropia in modo più critico, analizzando il modo in cui si crea e si perpetua la ricchezza e chiedendosi se il profitto è realmente volto a beneficio dei pazienti, alla crescita delle stesse fondazioni o a scopi non proprio “benefici” e/o, alla fine del percorso di sviluppo, di lucro.

Personalmente non ritengo che possa esserci un rischio reale che la VP, possa allontanare una fondazione dalla *mission* di aiutare i pazienti in generale, piuttosto potrebbe configurarsi il caso in cui la fondazione possa orientarsi a finanziare aziende/ricercatori per lo sviluppo di farmaci diretti a patologie per le quali la stessa fondazione possa intravedere un maggiore profitto e che questo le consenta di ingrandirsi sempre di più. Questo però non significa che le eventuali maggiori risorse gestite non vengano reinvestite anche in nuova ricerca.

b. è reale il conflitto di interessi per cui le charity non farebbero nulla per tenere il prezzo dei farmaci basso perché questo assicurerebbe un maggior guadagno?

Le grandi aziende farmaceutiche soprattutto in ambiti di “nicchia” (esempio per le malattie rare) sempre più spesso stanno lasciando soprattutto le fasi iniziali della ricerca e sviluppo a spin-off accademici o piccole aziende biofarmaceutiche. Questi altri attori in generale non hanno però le risorse richieste per avviare la sperimentazione attraverso studi che vadano oltre la fase I o II (spesso neppure per queste) per cui si rivolgono gradualmente e sempre più spesso alle fondazioni di *patients' advocacy* per chiedere un aiuto non solo economico ma anche in termini materiali (basta pensare alla ricerca traslazionale dove le fondazioni dei pazienti stanno fornendo campioni di sangue, urina, DNA, tessuti e organi) e in termini d'informazioni e pareri.

Le fondazioni, infatti, sono in generale connesse attraverso una rete relazionale ai clinici e mediante i loro contatti possono essere utili anche ad esempio nella selezione dei migliori *endpoints* clinici da valutare nei Clinical Trials.

Il rapporto tra fondazioni di *patients' advocacy* e l'industria si basa su accordi che prevedono comunque un ritorno sugli investimenti che può concretizzarsi in un rimborso economico percentuale rispetto alle vendite del farmaco e/o in royalties su eventuali brevetti che potrebbero essere reinvestite.

Appare ovvio che in tale prospettiva ci sia un potenziale conflitto d'interessi poiché nessuna fondazione potrebbe sperare di avere successo senza fare tutto il possibile per continuare a sviluppare delle relazioni reciprocamente vantaggiose con l'industria interessata. Bisogna capire se tutto questo è evitabile o, quantomeno, governabile.

Un possibile pericolo potrebbe essere quello di sfruttare la comunicazione ai pazienti facendo sì che gli stessi comincino a pressare per accelerare le procedure di valutazione e autorizzazione alla immissione in commercio e/o la rimborsabilità da parte del SSN al pari di come farebbe una qualunque lobby, compresa quella dei produttori. Ci sono stati degli esempi in tal senso, laddove rappresentanti o parenti degli stessi malati possedevano addirittura delle azioni di quelle aziende farmaceutiche che avrebbero sviluppato proprio il farmaco che la loro fondazione aveva tanto auspicato.

g. quali strumenti sarebbero ipotizzabili per risolvere il conflitto di cui al punto b. e quindi per tenere basso il prezzo dei farmaci? È sufficiente il ruolo di una public agency come AIFA?

c. è reale il rischio che la VP disincentivi le donazioni e le attività di raccolta fondi a favore delle charity?

Uno dei possibili strumenti per risolvere questi conflitti è assicurarsi che il reinvestimento sia totalmente indirizzato alla ricerca unito a onestà intellettuale e trasparenza delle procedure economiche. I finanziamenti delle strutture delle fondazioni dei pazienti comunque si vogliono chiamare, compresi gli stipendi di coloro che ci lavorano devono provenire solo dai versamenti dei soci ed eventualmente da donazioni non ascrivibili né in toto né in parte all'industria farmaceutica neppure travestita, a sua volta, da fondazione (un escamotage che si osserva di frequente ultimamente).

La comunicazione pubblica e la dichiarazione delle relazioni esistenti con i diversi interessati sicuramente favorisce l'acquisizione di credibilità sia nei confronti delle

agenzie che nei confronti dei donatori e degli stessi pazienti.

d. la VP costituisce una forma di privatizzazione della ricerca le cui scelte sono rimesse in mano ad un soggetto privato, la charity, elettivamente ma non incontrovertibilmente benevola; ma è etico che le donazioni esentasse che le charity ricevono siano impiegate per finanziare company private e garantiscano un lucro?

Non vedrei tutto in modo così negativo, anche le Agenzie Regolatorie possono beneficiare dell'apporto di tali fondazioni basti pensare al supporto proprio nell'ambito della priorità decisionale, nella valutazione delle terapie da approvare e nella validazione degli endpoint.

Siamo in piena era della personalizzazione delle terapie ed è indispensabile avere informazioni dettagliate su qualsiasi sfumatura della patologia, sulle sottopopolazioni fino al singolo paziente. L'importanza di sentire la voce del paziente nell'ambito dello sviluppo dei farmaci è indispensabile soprattutto durante le prime fasi piuttosto che dopo che lo sviluppo sia avviato.

Se tutto questo produce un guadagno e questo viene a sua volta reinvestito in modo trasparente e diretto alla ricerca di altre molecole non ci sarebbe nulla di male. Diversa la situazione in cui tali guadagni prendano traiettorie diverse e non chiare e/o dichiarate. Infine, noi riteniamo centrale in termini di trasparenza ed efficacia il tema delle modalità di scelta da parte delle VP dell'azienda farmaceutica verso cui orientare le proprie risorse .

f. ma in alternativa a tale privatizzazione è credibile che le istituzioni pubbliche, nel caso decidessero di contrastare la VP e quindi eliminassero la logica del profitto nell'azione delle charity, provvedano a fornire adeguato sostegno alla ricerca sulle malattie rare?

Le principali scoperte in medicina avvengono attraverso la ricerca finanziata con soldi pubblici mentre i medicinali più innovativi sono sviluppati dalla ricerca privata. Sarebbe auspicabile un investimento virtuoso pubblico-privato per colmare la scarsa conoscenza ad esempio dei meccanismi alla base di alcune patologie per colmare *medical unmet need* e trovare approcci terapeutici appropriati.

Nell'ambito della ricerca sulle malattie rare bisogna ricordare che è stato dedicato un fondo specifico per il finanziamento di bandi di ricerca indipendente da parte del Ministero della Salute e proprio in questo periodo stiamo discutendo su come cambiare le modalità di finanziamento della ricerca indipendente AIFA per orientarla a progetti che siano sempre più valevoli in termini di ritorno di conoscenze a più immediato utilizzo per il nostro SSN.

Gino Vespa, paziente adulto, Roma
(ginovespa@libero.it)

Il mio punto di vista sulle riflessioni a cui sono stato invitato a dar seguito, non possono prescindere dalla mia esperienza personale di paziente CF, sovente pienamente impegnato nel mondo dell'associazionismo, di cui sono stato un estremo sostenitore. Ed in effetti, ancora oggi, ringrazio quanti, sin da bambino, mi proposero un'Associazione effettivamente vicina ai pazienti, alle loro famiglie, capace di rispondere alla maggior parte delle istanze di quei tempi. Molte di quelle necessità,

invero, sono state superate proprio dall'approvazione della Legge 548/93 rispetto, ad esempio, ai materiali sanitari che, precedentemente, pesavano interamente sulle risorse finanziarie dei pazienti e delle rispettive famiglie; si sono aperti scenari diversi, del tutto impensabili negli anni '70, dei quali riferisco.

Attualmente, nella nuova complessità dei tempi, il ruolo delle Associazioni dovrebbe essere più marcatamente "politico", capace di rappresentare alle Istituzioni ed alla comunità la complessità, talvolta anche drammatica, del peso di una malattia gravemente invalidante, soprattutto per i pazienti che, grazie alla ricerca, ancora vivono e non possono più "contare" su una famiglia ed anzi, in qualche modo, oltre ad affrontare in piena solitudine la loro esperienza di vita, si devono far carico anche dei propri genitori, a cui assicurare l'attenzione che loro hanno riservato per un'intera vita ai propri figli, vittime della patologia che, per gravità, ha da sempre coinvolto l'intera comunità familiare e tutti gli affetti più cari.

Quindi il mondo dell'associazionismo, a mio avviso, dovrebbe essere in grado di:

- sostenere l'aggregazione delle persone sensibili, con apposite campagne pubblicitarie, tali da coinvolgere il maggior numero di pazienti, le loro famiglie e i loro conoscenti ed amici ma, soprattutto, **ricercare l'adesione laica, a cui affidare la leadership della gestione del mondo associativo;**
- sostenere la rete internazionale del mondo associativo, per comprendere le altre esperienze ed importare le buone pratiche e creare una banca dati comune, condividendo le informazioni e le esperienze;
- sostenere la ricerca intervenendo, prima ancora che con le piccole risorse che produce l'Associazione, con la pressione presso le Istituzioni – forte della capacità di incidere da parte del numero e delle potenzialità degli associati e di tutte le sensibilità individuate - e con i rapporti con il mondo della ricerca e della produzione delle molecole, con cui confrontarsi e stringere alleanze;
- attivare un dialogo con la politica e con quanti detengono il potere istituzionale e tecnico, per le politiche di gestione della sperimentazione, della produzione, della gestione e della diffusione dei farmaci;
- sostenere un'attiva interlocuzione con il Centro di riferimento (a carico delle sedi periferiche delle associazioni) e con i pazienti e con le loro famiglie, per individuare agevoli soluzioni ai problemi di gestione del Centro e di quanti sono lì presi in carico;
- creare un dialogo con i Centri Trapianto, soprattutto per quanto concerne il follow up in pazienti CF, troppo spesso lasciato alla gestione del singolo Centro, che sovente opera in solitudine e senza piena consapevolezza della Fibrosi Cistica, che rimane negli organi non trapiantati e che costringe i pazienti ad una auto-gestione, tra il Centro CF e quello Trapianti, sovente scollegati;
- affrontare le nuove problematiche degli adulti CF, campo completamente nuovo e tutto da esplorare, assolutamente distante dalle modalità, spesso empiriche, di "buoni genitori" che si rendono disponibili a gestire le Associazioni, anche di livello nazionali, e che, tuttavia, sono vittime delle loro stesse



paure e delle loro esperienze, incapaci di trattare o di sentir parlare di temi cari ai pazienti (quali la morte, la sofferenza, il dolore, gli aspetti psicologici e le nuove necessità di coppia e genitoriali degli stessi pazienti), lasciati completamente soli al divenire, spesso distanti dal mondo associativo, che appare tristemente lontano.

Se, come ho detto, si facesse in modo di includere il mondo laico, attualmente molto assente (e ci si dovrebbe chiedere il perché) e quello dei pazienti adulti, attualmente molto distante (anche qui ponendosi qualche domanda) e la “dirigenza” associativa genitoriale imparasse a non parlare a nome dei pazienti – avendo peraltro il solo proprio caso familiare come unico riferimento - e con un maggior rispetto delle esperienze “altre” (magari di chi ha pienamente vissuto i momenti “terminali” della malattia) forse il mondo associativo sarebbe percepito diversamente, gli adulti non se ne terrebbero distanti, come ora sovente accade ma, soprattutto, si avrebbe la forza di interloquire maggiormente con il mondo “altro” e con le Istituzioni, che percepiscono immediatamente questa “fragilità” genitoriale.

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

Il tema intorno al quale convergono i contributi di questo nuovo dibattito di *Orizzonti FC* è la cosiddetta *filantropia imprenditoriale/venture philanthropy* (VP); nel contesto internazionale vengono usati spesso come suoi sinonimi i concetti di *high engagement philanthropy, investment philanthropy, impact investing, social investment*. Per me, abituata a cercare maieuticamente “il bene/il giusto” in settori come quello delle scienze della vita e della salute, questa è stata l’occasione di costeggiare litorali poco esplorati, imbattendomi in panorami interessanti, ma anche in ondeggianti flutti d’impressioni, perplessità e pensieri contrastanti. Ho chiaramente percepito di navigare per mare: si oscilla, gira un po’ la testa, manca la stabilità rassicurante data dalla terra sotto i piedi, ma navigare lungo costa permette anche di percepire come possibile un approdo. Forse è così che possiamo provare a leggere, e mettere in dialogo, i contributi pervenuti a commento dei due articoli del *New York Times* proposti sul caso della CFF del Nord America. Da essi non emergono certezze, idee perfettamente chiare, ma, come di consueto, abbiamo tutti insieme gettato il nostro sguardo un po’ più lontano, verso un “orizzonte” che ci consente di intravedere qualcosa che per ora resta un po’ sfocato, ma non per questo trascurabile. Come Colombo gridò “Terra, terra!” senza sapere di essere “altrove” rispetto a quanto programmato e creduto, così anche noi forse siamo viaggiatori alla scoperta di un “nuovo mondo”. Questo carattere di novità è ben espresso da Mastella quando afferma che gli interrogativi che ci poniamo nella nostra discussione “sono al momento solo quesiti, ma sono essi propedeutici forse a prepararci ad un modo nuovo di concepire il mondo della scienza e delle opere di scienza per la salute”.

Sembra proprio trattarsi di qualcosa d’inedito a giudicare anche dall’imbarazzo e dalle incertezze che questi temi suscitano nella società. Con sorpresa ho scoperto che da anni anche in Italia si discute di *filantropia imprenditoriale*, tanto che a maggio a Milano si svolgerà il 26° congresso dell’Assemblea Generale Annuale dello *European Foundation*

Centre, associazione europea attiva nel diffondere e rafforzare la filantropia organizzata a livello europeo e mondiale, occasione di confronto delle Fondazioni con la società civile e in particolare con il Terzo Settore su tematiche cruciali per lo sviluppo e il futuro della filantropia.

Anche il mondo accademico, ad esempio l’Università Bocconi, organizza master sulla *venture philanthropy*, fenomeno che promuove logiche e strumenti del tradizionale *venture capital* in ambito sociale, inserendosi in un più ampio trend di cambiamento che sta interessando le pratiche filantropiche attuali a livello globale. La tendenza va verso il sostegno duraturo e collaborativo d’interesse organizzazioni o gruppi di organizzazioni che condividano con il potenziale investitore la medesima tensione sociale. Con riferimento a questo nuovo approccio è stata coniata l’espressione “filantropia attiva”.

Nel 2013 a Milano si è tenuto il Convegno organizzato dalla *Fondazione Lang Italia*, con la partecipazione dei rappresentanti di oltre 200 Organizzazioni non profit, sul tema della *Venture Philanthropy*, in cui si è parlato dei cambiamenti globali con cui si devono misurare i moderni filantropi per innovare la stessa cultura filantropica. Allo scopo sono state individuate sei regole fondamentali, che forse, con i dovuti distinguo dovuti alla nostra diversa prospettiva (non profit verso profit), possono essere anche un buon punto di partenza per le nostre riflessioni: 1) *Alto grado di coinvolgimento*, coinvolgendosi e partecipando alle decisioni strategiche dell’organizzazione non profit che si intende sostenere; 2) *Finanziamento su misura*, il tipo di finanziamento può variare dalla donazione (grant) al prestito, alle garanzie su prestiti di terzi, al contributo in conto capitale; 3) *Sostegno pluriennale*, l’ingaggio deve essere di lungo periodo e va dai 3 ai 7 anni; 4) *Sostegno non finanziario*, fondamentale anche il sostegno al management dell’Organizzazione non profit tramite la consulenza specifica; 5) *Sostegno alla crescita*, è un approccio che punta a sostenere la struttura organizzativa, il management e il personale tramite la ricerca dei leader e la formazione; 6) *Misurazione della performance*, insieme alla organizzazione ‘investita’ si stabiliscono le metriche in grado di evidenziare i risultati raggiunti (*outcomes*).

In occasione del convegno sono stati riportati i seguenti dati del centro statistico Ipsos su quello che pensano gli italiani della Filantropia e del mondo del non profit: l’indice di credibilità delle organizzazioni non profit è tra i più alti (68%), dietro solo al Presidente della Repubblica (73) e alla Scuola (70) e al pari della Chiesa Cattolica di Papa Francesco. Il finanziamento del non profit deriva per il 72% da donazioni, di cui il 46,5% da privati cittadini, il 20,7% dalle Fondazioni bancarie e solo il 10,5% dal mondo delle imprese. **Trasparenza, serietà e visibilità dei risultati:** sono i tre criteri con cui un donatore sembra scegliere a chi affidare i propri risparmi per fare del bene (è l’impatto del progetto a fare la differenza).

Ciò premesso, sarebbe interessante riflettere anche sul termine filantropia, ma può forse bastare che esso, secondo i dati Ipsos, è un concetto sconosciuto per la maggioranza degli italiani: due intervistati su tre non sanno di che cosa si tratta e solo l’8% concepisce la filantropia anche da parte delle aziende. Inoltre quando è il *for profit* a donare, secondo gli italiani c’è sempre un secondo fine (farsi perdonare qualcosa, ritorno d’immagine, farsi pubblicità, avere sgravi fiscali); questi pregiudizi sembrano trovar conferma se si guarda a chi sostiene il *non profit*: solo un decimo del capitale proviene da imprese e fondazioni profit.

Oggi si parla spesso di “filantropia”, ma il senso della stessa

parola è cambiato, confluendo in quello di “investimento sociale”, distaccandosi da quello di gesto di bene disinteressato. La mera donazione di denaro si è tramutata oggi in un vero e proprio investimento aziendale per la realizzazione di opere concrete che migliorino la vita della comunità, con benefici sul lungo periodo che alla larga ricadranno anche sugli stessi finanziatori. È il fenomeno della “*filantropia catalitica*” propagandato da **Bill Gates** (v. intervento di Pani).

Anche in Italia le più grandi aziende stanno riservando degli interi comparti all’individuazione, gestione e realizzazione di opere filantropiche. Possiamo quindi dire che il significato della filantropia sta mutando e ci impone di cercarlo là dove non eravamo abituati; il caso di cui ci stiamo occupando sembra spingersi ancora oltre, non tanto in un tipo di filantropia che ha perso le caratteristiche del puro dono, acquisendo le caratteristiche di un affare, ma di una filantropia che parte dalla società civile a favore del mondo dell’impresa *profit*, nella speranza di vedere ricadute benefiche su se stessa. Sembra quasi un incontro inatteso del IV tipo tra alieni e terrestri, tra due mondi che stanno tentando di entrare in contatto. Realtà o fantascienza? In attesa che i posteri esprimano l’ardua sentenza, anche noi proveremo a dire la nostra.

In etica, diciamolo subito prima di addentrarci nel caso, non basta giudicare la bontà del fine che si vuole raggiungere (secondo l’efficace sintesi di Gerosa “una cura per la FC, subito, a basso costo. Grazie e tanti saluti!”), ma occorre che anche il percorso necessario per il suo raggiungimento non calpesti valori ritenuti fondamentali. Senza dubbio però, la positività del fine è una calamita che attrae con prepotenza lo sguardo del viandante/cercatore d’oro/mendicante; questo può portare, lungo il percorso, a imprevisti e/o necessari accomodamenti, che pur senza rinnegare valori non negoziabili, costringano a rileggere e modificare gli itinerari consueti. Rivedere ciò che si è ormai catalogato nel mondo delle certezze o almeno delle consuetudini, è faticoso e ci fa sentire insicuri, perplessi, diffidenti. Forse è proprio un atto di coraggio che ci è richiesto come primo passo: il coraggio di lasciare dietro le spalle il “questo mai e poi mai”, provando a vedere se il tratto di strada da poter fare insieme ad un compagno di viaggio inatteso, può produrre realmente del bene.

Come ben sintetizza Salvatore, questa è “una materia delicata in cui pragmatismo e solidità di principi potrebbero cozzare, ma la realtà non è mai unica e le visioni di uno stesso problema vanno aggiornandosi nel tempo insieme con nuove opportunità e nuove relazioni fra le parti in causa”. Ciò che diventa fondamentale ricercare quindi, non è l’assenza di rischi, ma le strategie per arginarli e gestirli. Salvatore infatti afferma che “ovunque vi sia libertà di movimento e d’impresa, egualmente debbano esservi adeguati controlli, specie quando le somme di denaro in gioco sono molto alte, a che il quadro rimanga limpido, che gli obiettivi e la strada per raggiungerli siano definiti a priori e che soggetti terzi possano garantire il controllo delle regole”.

Continuiamo a riflettere sottolineando schematicamente alcuni degli aspetti favorevoli e negativi della questione in trattazione.

Motivi a favore della VP: accelerazione dello sviluppo di farmaci; i potenziali compensi derivati potranno essere utilizzati per finanziare ulteriore ricerca; un nuovo tipo di “filantropia imprenditoriale” (*venture philanthropy*) come quella della CFF, potrebbe incentivare gli investimenti privati nello sviluppo più rapido e con minori costi di farmaci salvavita.

Motivi contro la VP: molteplici conseguenze derivanti dal trionfo, più o meno palese, della fame di profitto, confermando l’intramontabile attualità del verso dell’Eneide (Eneide, 3. 56-57) *Quid non mortalia pectora cogis, | Auri sacra fames (a cosa non spingi i petti mortali, miserabile cupidigia dell’oro)*; perdita d’identità della CCF (e suoi simili) e del suo ruolo; diminuzione dell’impegno della società civile nella raccolta di fondi.

Possibile soluzione dei conflitti: nell’articolo del *New York Times* del 19 novembre 2014, si propone come unica via di uscita moralmente accettabile lo stop alla sovvenzione delle grandi aziende: “Per rendere gli avanzamenti in campo medico veramente filantropici, le ragioni di profitto devono essere rimosse dall’equazione (...). I brevetti biotecnologici sviluppati attraverso la *filantropia imprenditoriale* non dovrebbero portare con sé diritti esclusivi. Dovrebbero esserci i corrispondenti “generici” dei farmaci sul mercato, in modo da mantenere i costi sanitari bassi e non spingere ai debiti coloro che non hanno un’assicurazione”.

Per arginare gli inevitabili rischi della VP, dai vari contributi pervenuti e in particolare da quello di Gerosa (che autonomamente ha organizzato, restituendocene i frutti, un proficuo dibattito a tre) emergono, sulla linea del metodo bioetico del bilanciamento costi/benefici, altre possibili linee di condotta: “la condizione di reinvestire le risorse in nuove ricerche ed il controllo da parte dei pazienti sono effettivamente i baluardi in grado di allontanare i rischi che la VP, e quindi la logica del profitto, per sua natura porta con sé. Il coinvolgimento del paziente, in particolare, è un risultato che va conseguito con un mutuo e reciproco riconoscimento dei soggetti e dei rispettivi ruoli: pazienti, clinici, ricercatori, industria del farmaco”. Anche dal contributo di Pani-Cammarata si evidenzia che i pazienti, oltre ad essere portatori di un interesse ben definito (*il farmaco efficace subito e a basso costo*), possono diventare soggetti attivi di garanzia, tutt’altro che un elemento di “disturbo”, contribuendo ad individuare, valutare e tentare di gestire gli inevitabili conflitti di valore che caratterizzano anche questo aspetto del percorso di cura.

Vale la pena quindi non chiudere in fretta la questione, lasciandosi ancora a lungo interrogare dallo scomodo quesito: *la partnership Vertex-CFF è un nuovo modello per altre fondazioni ed organizzazioni di pazienti oppure una modalità per rendere l’industria nuovamente vincitrice?*

Bignamini-Nave ci aiutano a fare chiarezza sugli aspetti pragmatici e giuridici dell’identità non profit della Fondazione, anche al fine di poter ricondurre la dimensione morale dei problemi trattati in binari ben delimitati e pertanto più specifici, quali la questione dell’elevato costo del nuovo farmaco prodotto grazie al finanziamento della CFF (aspetto sottolineato come centrale anche da Mastella ed altri). In esso infatti si annida il vero rischio per la CCF di entrare in contraddizione con la propria *mission*.

Gli aspetti giuridici non sono mai trascurabili nelle discussioni di tipo etico, pur non dovendo mai perdere di vista l’ovvio (?) principio che un atto non è eticamente corretto in quanto giuridicamente non perseguibile. Ho provato, da non esperta, a cercar di comprendere come il mondo del diritto inquadri e legga il settore del non profit, nella convinzione che spesso il diritto possa offrire letture pragmatiche utili anche all’etica, che a volte per eccessiva astrazione fa fatica a governare la prassi. Da una seppur superficiale lettura giuridica del mondo non profit, si evince l’assenza di un vero e proprio statuto giuridico degli enti senza scopo di lucro. Nell’ordinamento



giuridico italiano manca una legislazione veramente organica della materia e questo comporta di dover coordinare le leggi speciali tra loro e di tentare di amalgamarle con lo scarno dettato del codice civile, con l'esigenza di vagliarle e interpretarle al filtro dei principi costituzionali. Comunque, dai vari documenti elaborati a livello europeo emerge il tratto tipico degli enti senza scopo di lucro: il c.d. *non distribution constraint*. Il predicato della "non lucratività" è da intendere in senso soggettivo, come assenza di lucro soggettivo. Gli enti in esame sono quindi ammessi a produrre utilità apprezzabili sul piano economico (lucro oggettivo), ma sono assoggettati al divieto di distribuzione di ogni forma di utile a favore dei membri (lucro soggettivo).

Quindi l'attività della VP sembrerebbe non contraddire l'identità non profit della Fondazione; restano comunque aperte altre importanti questioni etiche, sottolineate da Bignamini-Nave, relativamente al principio di giustizia: la detrazione fiscale delle cifra donata alle organizzazioni del terzo settore rappresenta un vantaggio sia per i donatori, sia per le organizzazioni che ricevono il denaro, ma lo Stato non gode di alcun vantaggio rispetto al prezzo che esso dovrà pagare per consentire ai pazienti assistiti, in un paese come l'Italia, dal Sistema Sanitario Nazionale, di essere curati con il farmaco alla cui realizzazione lo Stato ha, pur indirettamente, contribuito. Questa procedura pare violare il principio dell'equa distribuzione delle risorse tra le parti che hanno partecipato alla creazione delle risorse stesse. Inoltre, un farmaco troppo costoso potrebbe aumentare in maniera esorbitante la spesa pubblica oppure essere escluso dalla copertura statale e gravare interamente sui pazienti, rendendosi di fatto inaccessibile ai più.

Nel nostro dibattito emergono prospettive diverse anche sulla base del ruolo professionale di chi scrive; questo è evidente nel contributo della Ascenzioni, la quale vede nel necessario dibattito tra le comunità coinvolte (pazienti, ricercatori, industriali e gli enti pubblici) la possibilità di individuare regole chiare e condivise. La ricercatrice accende un riflettore sulla necessità di maggiori investimenti sulla ricerca di base, quale necessaria premessa alla ricerca farmacologica, sottolineando la discutibile, seppur pragmaticamente comprensibile, scelta della CCF di investire il 90% degli introiti sulla ricerca di nuove terapie.

Anche il ricercatore Conese, dopo aver ben evidenziato sinteticamente ulteriori risvolti etici del tema in discussione ("È giusto investire tutti questi soldi verso le malattie più rare non impiegandoli in quelle che affliggono la maggior parte della popolazione? E perché non è stato ancora possibile produrre una versione generica del Kalydeco? E quali sono i possibili conflitti di interesse dei medici che hanno contribuito alla ricerca e sviluppo del Kalydeco?"), sottolinea il rischio che la ricerca di base venga sempre meno finanziata, quando invece è proprio da essa che ci possiamo aspettare le necessarie premesse per la scoperta di terapie efficaci e possibilmente usufruibili da un numero sempre più vasto di pazienti.

Nella metodologia bioetica di analisi dei casi clinici diventa fondamentale fare chiarezza sugli attori morali interessati, soggetti che non sempre sono visibili, pur essendo moralmente significativi. Mastella con il suo contributo ha fatto esattamente questo, ha riportato in primo piano quanti rischiano di rimanere sullo sfondo della nostra discussione, e nello specifico: i pazienti soggetti (non oggetti) delle sperimentazioni che hanno contribuito in prima persona al Kalydeco e che ora rischiano, per ragioni economiche, di non

avere accesso ad esso; i ricercatori di varie parti del mondo che hanno contribuito, anche indirettamente (studi, supporti e spunti metodologici) ai risultati ottenuti dalla compagnia farmaceutica, senza ritorni economici. Anche Pani sottolinea l'importanza dei contributi dei soggetti affetti "in un'era di personalizzazione delle terapie dove è cruciale ottenere informazioni sulle caratteristiche delle singole patologie, delle loro sottopopolazioni fino al singolo paziente. L'importanza di sentire la voce del paziente nello sviluppo dei farmaci è sempre più importante soprattutto durante le sue prime fasi mentre lo è molto meno quando lo sviluppo è già avviato". Infine, un ulteriore invisibile da tenere in debita considerazione è secondo Mastella il limite dell'indipendenza della ricerca, derivante dal possibile condizionamento dell'industria farmaceutica, legata inevitabilmente al profitto, anche nel campo delle malattie rare.

La complessità del caso in trattazione non consente una sintetica conclusione al termine di un dibattito che ha solo tentato di portare a galla i numerosi aspetti implicati, ha lasciato che fluttuassero davanti ai nostri occhi, producendo anche un po' di disorientamento e sintomi da mal di mare; si è potuto osservare come alcuni aspetti del problema a volte si intreccino senza mai veramente sovrapporsi, altre volte contrastino senza possibilità di risolutive armonizzazioni. Questo non è certo un tema che ammette semplificazioni né nella trattazione né nelle soluzioni, ma in tutti gli interventi pervenuti, e in alcuni in modo molto articolato (v. Pani-Cammarata), s'intravede la possibilità di gestire il rischio di possibili conflitti di interessi. Le fragilità, se calcolate e messe in trasparenza, non dovrebbero impedire di percorrere i sentieri di questo "nuovo mondo" che si schiude ai nostri occhi, interessante pur con tutte le sue incertezze. Le stesse associazioni non profit, come quelle del mondo FC, dovranno forse anche in parte riscrivere, integrare i propri ruoli, senza però mai perdere di vista la propria *mission*. I contributi dei pazienti (Gerosa, Vespa) e della presidente della Lega FC Puppo Fornaro, dimostrano come tale *mission* sia e debba rimanere complessa, non potendosi certamente identificarsi e ridurre con il ruolo di finanziamento della ricerca farmacologica. Forse però non è più possibile ignorare che un nuovo orizzonte si è delineato e di conseguenza tornare indietro o far finta di non aver intravisto una nuova terra potenzialmente ospitale e fertile. La consapevolezza della propria identità, purché non ci sia chiusura a possibili e coerenti evoluzioni, è forse l'antidoto migliore per mettersi al riparo da ferite che infetterebbero velocemente molteplici tessuti. Se le ferite, come spesso si afferma, hanno la capacità di diventare feritoie di luce, allora anche i casi di esperienze negative, di conflitti di interesse venuti alla luce in esperienze altrui, possono essere valorizzate per tracciare cammini eticamente corretti, a vantaggio di una società arricchita da una filantropia che sappia far ricadere i suoi benefici sul maggior numero possibile di persone portatici di bisogni ancora inevasi.



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: I. Lesmo

TRAPIANTO, SOCIETÀ E VITA VIVIBILE

“Esiste un diritto al trapianto?” con queste parole si apre la narrazione che segue, proposta dal Direttore di un Centro pediatrico per la fibrosi cistica. Nell'affrontare la storia di una paziente felicemente trapiantata, lo specialista espone con chiarezza una serie di dubbi etici che, profondamente interiorizzati, si trasformano in annose questioni socio-antropologiche. Chi può essere legittimamente trapiantato? Ci sono pazienti che, a causa della loro condotta, non dovrebbero essere immessi in lista? E soprattutto, che vita dovrebbero vivere dopo aver ricevuto i nuovi organi? Con queste parole lo specialista fornisce un'apertura narrativa su un tema che spesso è stato affrontato in discorsi altamente formalizzati, trascurando però il suo ruolo nell'esperienza quotidiana di clinici ed altri operatori del settore.

La storia

Esiste un diritto al trapianto? E' una domanda spinosa, controversa, da sempre dibattuta.

Noi qui trapiantiamo tutti indistintamente, ovviamente secondo criteri di gravità clinica. Eppure spesso ci si confronta con chi mette in discussione tale scelta, ritenendo alcuni pazienti poco “meritevoli” di trapianto. Talvolta gli stessi pazienti si interrogano su quanto accade e si pongono - o ci pongono - dubbi.

Ti racconto la storia di Maria, una ragazza tutt'altro che semplice da gestire. Veniva da una famiglia difficile, non sempre affabile con noi dell'ospedale. La mamma, in particolare, era diffidente rispetto alle terapie che indicavamo loro. Non che non fosse compliant, solo che seguiva in contemporanea le nostre indicazioni, quelle che le forniva un nostro collega, le cure datele dall'omeopata, i consigli della cartomante e i suggerimenti del mago di turno... Maria intanto aveva sviluppato un atteggiamento di sfida verso il mondo intero. Ogni suo gesto era una ribellione, soprattutto quando arrivò all'adolescenza.

Oltre alla malattia, al senso di confusione e alle difficoltà familiari, si aggiunse poi il fatto che solitamente Maria faceva i cicli della terapia endovenosa con una ragazzina della sua età, che però viveva in una situazione completamente differente. Clinicamente le loro condizioni erano simili, ma l'altra ragazzina era molto seguita da entrambi i genitori, sempre coccolata... insomma, era affiancata da una famiglia modello.

Maria li osservava interagire e poi via: via con le sigarette di nascosto, via con le fughe fuori dall'ospedale... Figuriamoci... A noi sembravano quasi inutili gli sforzi per tutelarla e per mantenerla in un ambiente il più asettico possibile. Tutto ciò che non avrebbe dovuto fare lo faceva. Tutto quello che avrebbe potuto peggiorare le sue condizioni di salute non lo evitava mai. Non solo Maria non si limitava in nulla, ma sembrava proprio inseguire il pericolo. Noi non potevamo controllarla. Tante volte abbiamo provato a parlarle, per metterla di fronte ai rischi che andava affrontando di giorno in giorno. Siamo stati anche molto franchi, ricordandole che se le sue condizioni fossero crollate, il trapianto polmonare sarebbe stata l'unica possibilità di sopravvivenza.

Ma lei lo sapeva bene. “Che cos'è la morte?” ci rispondeva. “Niente, di fronte alla malattia”. E così via con le sue fughe.

Impiegammo un po' a capire che queste fughe erano una scelta, oltre che un atto di ribellione. Pareva che a un tratto avesse deciso di arrivare il più velocemente possibile alle estreme conseguenze della sua malattia, in modo da potersi sottoporre al trapianto. “O la va o la spacca”, sembrava ci dicesse.

Aveva già da anni una funzionalità respiratoria bassissima e ad un tratto la situazione crollò, così Maria si fece inserire in lista. In tre mesi arrivò al trapianto, aveva circa venticinque anni. L'intervento fu un successo e ancora oggi Maria è viva e sta bene. Spesso viene a trovarci ed è sempre lei, sfrontata, ma assolutamente sincera. Mai bugiarda, mai falsa. Durante il percorso di cura fu assistita da un'associazione e quando si trattò di ringraziare il responsabile per le opportunità ottenute, mostrò una sensibilità forte. Tremava.

Noi non ce lo saremmo mai aspettati, invece proprio dopo il trapianto andò un po' in crisi, soprattutto quando il genitore di un altro paziente le chiese perché proprio lei, così sopra le righe, potesse vivere. Perché a lei il trapianto, a lei i polmoni nuovi e persino un intervento estremamente efficace.

In più, i rappresentanti dell'associazione le passarono in qualche modo il messaggio che aveva ottenuto in dono i polmoni nuovi e pertanto avrebbe dovuto farsi carico di una doppia responsabilità: infatti se avesse “sciupato” quei polmoni con scelte di vita sconsidegate, avrebbe gettato, insieme alla propria esistenza, anche quella di qualcun altro.

Oggi Maria vive in modo più limitato rispetto a prima. Non so se sia anche per questi discorsi (che spesso le sono stati fatti in modo molto brutale), ma a volte sembra stanca, a volte persino in collera per il fatto di avere i polmoni nuovi.

Io continuo a ritenere fondamentale trapiantare tutti coloro che necessitano di questo intervento, al di là delle mie personali opinioni morali; d'altra parte continuo a non afferrare con chiarezza se ci sia, e quale sia, un eventuale “dovere” del paziente trapiantato nei confronti della società...

Trapianto, società e vita vivibile

Molti sono i dibattiti etici che ruotano attorno al trapianto d'organo, ma il narratore in questo caso rende con efficacia soprattutto il modo in cui tali tematiche percorrono la sua esperienza in reparto e le storie dei pazienti con cui entra



in relazione. In effetti, in una pratica come quella del trapianto si concentrano una serie di dinamiche socio-culturali che vengono – letteralmente – incorporate dai singoli individui sino ad informarne pesantemente l'esistenza.

Il trapianto polmonare (come il trapianto d'organo più in generale) richiede l'azione combinata di istituzioni, di dispositivi normativi, di scelte valoriali e rappresentazioni culturali che spesso non vengono chiaramente percepiti e talvolta sono appositamente celati. In particolare, lo Stato con le sue regolamentazioni, il Sistema Sanitario nazionale, le strutture di cura, le singole organizzazioni d'équipe, e/o le associazioni che sempre più frequentemente forniscono un sostegno all'assistenza ai trapiantati giocano un ruolo importante, agendo e plasmando più o meno indirettamente il vissuto del singolo.

Anche in questo racconto, non a caso, molte figure e specifiche relazioni sociali sono intervenute influenzando l'esistenza di Maria. In particolare, raccontando le difficoltà esperite dalla ragazza nel post-trapianto, il narratore rievoca il ruolo rivestito dal genitore di un altro paziente, così come le aspettative espresse dall'associazione che aveva fornito un sostegno alla ragazza. Entrambi interrogano Maria rispetto alla legittimità di aver ricevuto i polmoni, considerate le sue scelte di vita precedenti. Entrambi, in qualche modo, tentano di influenzare le sue scelte future.

E' soprattutto su questo punto che si focalizza il dubbio cruciale posto dalla voce narrante sin dall'incipit del racconto: fino a che profondità una pratica sociale a tutti gli effetti (il trapianto) può o deve assumere una funzione normativa e modellare l'esistenza soggettiva?

In questa storia l'intervento polmonare risulta particolarmente critico da questo punto di vista, avendo modificato almeno in parte il modo di essere della paziente che in passato poteva apparire "sopra le righe", ma che oggi "vive in modo più limitato rispetto a prima". Il narratore peraltro aveva già evidenziato come Maria avesse consapevolmente portato il suo stato di salute alle estreme conseguenze proprio per accedere all'intervento. Tra specialisti medici, omeopati e cartomanti, la soluzione le era sembrata quella di poter scegliere tra morte o trapianto.

E' proprio questa scelta, però, a essersi rivelata infine carica di ambivalenze perchè la paziente è rimasta "presa" entro una serie di obblighi sociali tali da condizionarne l'esistenza.

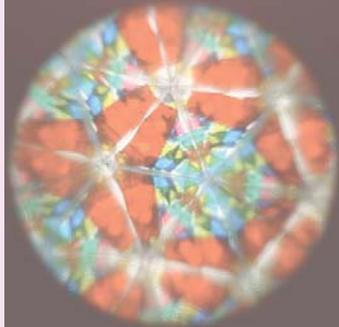
A rendere possibile un simile condizionamento è in particolare la rappresentazione del trapianto in termini di "dono" e la retorica dello spreco ("sciupare il dono ricevuto"). Come la letteratura socio-antropologica ha imostrato sin dagli studi di Marcel Mauss, infatti, il dono si configura come un'attività sociale che richiede una qualche forma di restituzione. Anche il cosiddetto "dono orizzontale" (quel dono, cioè che sopperisce alle necessità di chiunque abbia bisogno in modo disinteressato) non esclude una serie di vincoli. Considerato che l'identità del donatore è per legge celata, le richieste di restituzione possono essere poste dalle istituzioni stesse o da quegli organi che supportano i pazienti, oppure persino dalla società più in generale (come nel caso del padre dell'altro paziente). E' forse con questa consapevolezza che il ruolo dell'operatore di settore può essere affrontato evitando il rischio evidenziato da Godbout, che scrive "Ciò che la donazione di organi fa quindi emergere, è che la fonte del pericolo di ricevere è forse più il rischio di perdere la

propria identità che il debito stesso. Certamente il pericolo di un dono troppo grande è che si possa chiedere qualunque cosa a colui che l'ha ricevuto [...] gli si può chiedere di tutto, compreso il non essere più se stesso, di essere qualcun altro e nel caso della donazione di organi di essere identificato con il donatore. Di diventare il dono e di essere distrutto dal dono" (Godbout, 2008).

Ilaria Lesmo, antropologo, Torino
(ilalesmo@email.it)

Riferimenti bibliografici

- Godbout J., 2008, "Oltre il debito: l'identità", in Fantauzzi A. (a cura di), L'altro in me. Dono del sangue e immigrazione fra culture, pratiche e identità, AVIS Nazionale Tipitalia, Castelmaggiore (BO)
- Mauss M., 1965, "Saggio sul dono. Forma e motive dello scambio nelle società arcaiche", in Teoria generale della magia e altri saggi, Giulio Einaudi Editore, Torino (ed. orig. 1923-24, "Essai sur le don. Forme et raison de l'échange dans le sociétés archaïques", in *Année sociologique*, serie II)



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

LONG-TERM EFFECTS OF DENUFOSOL TETRASODIUM IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Ratien F, Durham T, Navratil T, Scaberg A, Accurso FJ, Wainwright C, Barnes M, Moss RB and the TIGER-2 Study Investigator Group

J Cyst Fibros 2012; 11: 539-549

RIASSUNTO

Lo studio TIGER-2 è stato condotto per verificare l'efficacia di Denufosol in Fibrosi Cistica (FC) in 103 Centri, tra il 2008 e il 2009 in Nord America, Canada e Australia. Il denufosol è un farmaco sperimentale da somministrare per via inalatoria, che agisce stimolando la secrezione di Cl attraverso i canali di membrana epiteliale CACCS, inibendo il riassorbimento del Na da parte dei canali ENAC ed inoltre stimolando la frequenza del battito ciliare dell'epitelio di rivestimento. Tali meccanismi di azione, ben dimostrati in vitro sono potenzialmente in grado di supplire, almeno parzialmente al difetto di CFTR nei pazienti FC, indipendentemente dall'assetto genetico che ne è alla base. Gli studi preparatori di fase II e di fase III di breve durata e su un numero ridotto di pazienti avevano già dimostrato un beneficio di tale terapia sulla funzionalità respiratoria in pazienti FC con danno polmonare lieve.

Lo studio TIGER-2, condotto su 466 pazienti, randomizzato, controllato con placebo ha purtroppo dimostrato la non efficacia di denufosol in pazienti FC con buona funzionalità respiratoria (FEV_1 75-110% del predetto), età superiore ai 5 anni, in un periodo di osservazione di un anno. La terapia con denufosol, infatti, che si è confermata sicura e ben tollerata, ha determinato rispetto al placebo un miglioramento molto modesto e statisticamente non significativo in termini di andamento del FEV_1 e numero delle riacutizzazioni.

L'analisi della farmacocinetica del denufosol condotta su un gruppo ridotto dei pazienti, arruolati nello studio TIGER 2, ha confermato un buon assorbimento con la somministrazione per via inalatoria ma probabilmente una breve emivita.

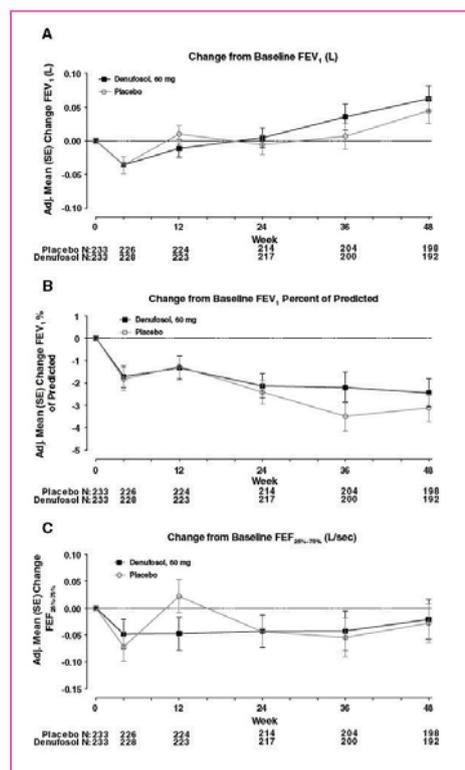
COMMENTO DEL CLINICO

Ritengo interessanti i commenti degli autori sui risultati purtroppo deludenti di questo studio. Possibili spiegazioni del fallimento del denufosol, somministrato su un campione maggiore di soggetti e per un periodo prolungato, sono la difficile aderenza alla terapia, la sensibilità del FEV_1 per misurare l'efficacia di una terapia sperimentale, la scelta di includere pazienti con funzionalità respiratoria molto buona e in un momento di duratura stabilità clinica.

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia con il farmaco sperimentale (inalazione di 15 minuti per tre volte al giorno), questa non può essere considerata certa nonostante la apparente corretta contabilità del farmaco durante lo studio. È noto come l'aderenza alle terapie sia un aspetto molto critico e fondamentale nella prognosi dei pazienti con FC, a causa dei trattamenti complessi e protratti nel tempo caratteristici di questa malattia.

L'estrema eterogeneità dei pazienti FC anche in merito al gravoso problema dell'aderenza alla terapia sono sicuramente due importanti variabili che devono giocare un ruolo significativo nell'interpretare i risultati di trials clinici e nella attività assistenziale quotidiana di prescrizione e monitoraggio delle terapie.

Alessandra De Alessandri, Genova (alessandradealessandri@ospedale-gaslini.ge.it)





COMMENTO DEL METODOLOGO

Lo studio TIGER-2, randomizzato parallelo in doppio cieco di fase III, che segue un precedente studio di fase II e uno di fase III (TIGER-1, limitato a 24 settimane di follow up), è uno studio finanziato dalla Inspire Pharmaceuticals (4 degli 8 autori sono dipendenti dell'azienda). Presenta dei metodi ben costruiti sui quali non c'è nulla di particolare da dire. I risultati convergono sull'assenza di risultato: l'effetto del farmaco non sembra differire da quello del placebo, sia in termini di variazione del FEV₁, che di esacerbazioni, e anche di effetti avversi.

Sono stati persi 83 pazienti degli originali 466 randomizzati, ma gli autori ricorrono all'analisi Intention to Treat, precisando che per i dati missing viene assunto l'ultimo valore di FEV₁ conosciuto.

Roberto Buzzetti, Bergamo (robuzze@gmail.com)

CALEIDOSCOPIO

ATALUREN FOR THE TREATMENT OF NONSENSE-MUTATION CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMISED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 TRIAL

Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Elborn S, Melotti P, Bronsveld I, Fajac I, Malfroot A, Rosenbluth DB, Walker PA, McColley SA, Knoop C, Quattrucci S, Rietschel E, Zeitlin PL, Barth J, Elfring GL, Welch EM, Branstrom A, Spiegel RJ, Peltz SW, Ajayi T, Rowe SM, for the Cystic Fibrosis Ataluren Study Group

Lancet Resp Med 2014; 2:539-47

RIASSUNTO

Il lavoro pubblicato su Lancet dal gruppo di studio di Ataluren in Fibrosi Cistica (FC) riporta i risultati di un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III. Ataluren (PTC124) è un farmaco in grado di ripristinare la produzione di CFTR funzionante in pazienti affetti da FC e portatori di una mutazione stop o "nonsense". Queste mutazioni interrompono prematuramente la sintesi della proteina CFTR e Ataluren ha dimostrato in studi in vitro la sua attitudine a ripristinare in tutto o in parte la sintesi della proteina bloccando il segnale di stop. In precedenti studi di Fase II, infatti, era stato dimostrato un ripristino della sintesi di CFTR, localizzata sull'epitelio di rivestimento nasale, e un aumento del trasporto del cloro tramite misura della differenza di potenziali nasali (NPD). In questi studi preliminari della durata massima di 12 settimane non era emerso un miglioramento della funzionalità respiratoria interpretabile come un effetto tempo-dipendente.

Il trial di fase III è stato condotto su pazienti affetti da FC portatori di almeno una mutazione "non-sense", di età superiore/ uguale a 6 anni, con FEV₁ compreso tra il 40% e il 90% del predetto, in 36 centri FC in Nord America ed Europa per una durata di 48 settimane. Sono stati arruolati 238 pazienti tra il 2009 e il 2010 (116 in ogni braccio).

In questo studio Ataluren, assunto per os in tre somministrazioni al giorno non ha modificato in modo statisticamente significativo l'andamento del FEV₁, né il numero di riacutizzazioni rispetto al placebo. Da segnalare però la tendenza ad un miglioramento clinico nel gruppo di pazienti trattati con Ataluren sia in termini di funzionalità respiratoria che di frequenza delle riacutizzazioni. Risultati non statisticamente significativi sono emersi dal confronto dei due bracci tra l'inizio dello studio e dopo 48 settimane. Anche in riferimento al test del sudore, alla misura dei potenziali nasali, al BMI, al questionario sulla qualità della vita, alla frequenza e intensità della tosse, al dosaggio di IL-8 ed elastasi neutrofila nello sputo e a variazioni della TC polmonare (Brody score).

Gli autori però riportano che, analizzando il sottogruppo di pazienti **non in terapia con tobramicina per aerosol**, rispetto ai controlli, emergono un ridotto decremento del FEV₁ % predetto ed un minor numero di riacutizzazioni, entrambi statisticamente significativi. Nessuna differenza è emersa invece in relazione alla terapia con colimicina o aztreonam.

Per quanto riguarda la sicurezza del farmaco sperimentale, viene riportata una maggiore incidenza (18%) di incremento della

creatinina nei pazienti trattati con Ataluren, rispetto ai pazienti che hanno assunto placebo (1%).

In conclusione, Ataluren potrebbe rappresentare una possibilità terapeutica in grado di rallentare il declino progressivo della funzionalità respiratoria e la progressione del danno polmonare solo nei pazienti FC portatori di mutazioni CFTR di Classe I non in terapia con tobramicina per aerosol.

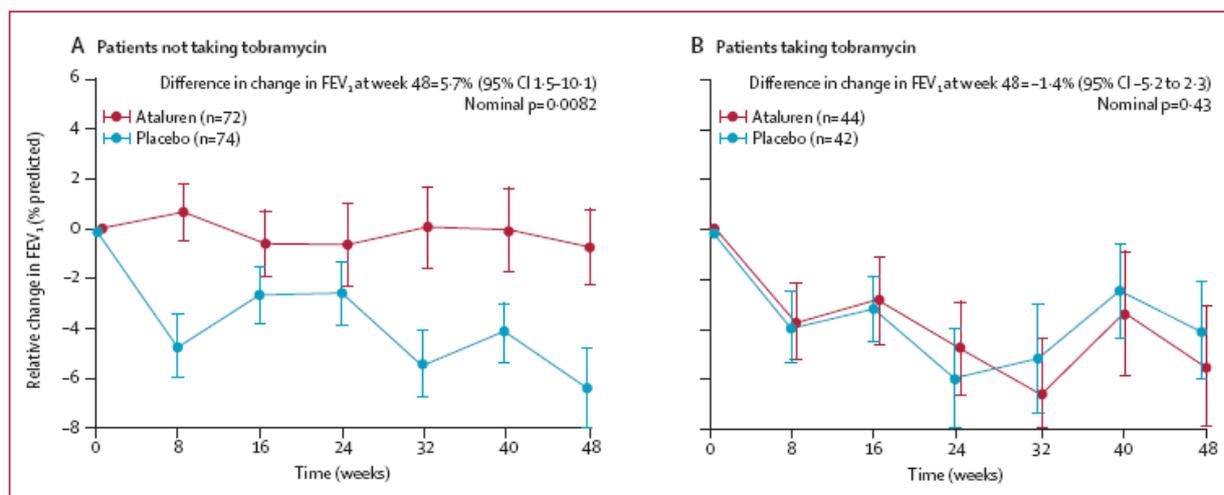


Figure 3: Mean relative change in percent-predicted FEV₁ from baseline to week 48, by chronic inhaled antibiotic use in the intention-to-treat population (A) Patients who were not taking tobramycin (either no antibiotics or antibiotics other than tobramycin) chronically at baseline. (B) Patients who were taking tobramycin (either alone or in combination with other antibiotics) chronically. Datapoints show the mean change in FEV₁ since baseline at each timepoint; error bars show SE. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s.

Gli autori ci spiegano come questo outcome sia spiegabile con il dato dimostrato che gli aminoglicosidi interferiscono con il meccanismo di azione di Ataluren. Attendiamo i risultati di nuovi studi su PTC 124, volti a comprenderne meglio il meccanismo di azione e a valutare la reale possibile efficacia e sicurezza in pazienti FC non in terapia con tobramicina per aerosol.

COMMENTO DEL CLINICO

I risultati di questo studio appaiono estremamente interessanti e ci permettono alcune riflessioni generali sulla terapia della FC. La complessità genetica, fisiopatologica e fenotipica della FC rendono estremamente complicato individuare target terapeutici, scegliere gli obiettivi o endpoints più sensibili e disegnare e condurre trias clinici efficaci. Tali caratteristiche rendono complesso ovviamente anche l'approccio assistenziale ai pazienti, difficilmente inquadrabili in categorie e curabili con protocolli standard.

In particolare da questo studio emergono alcune considerazioni a proposito della estrema variabilità genetica in FC, con quasi 2000 mutazioni attribuibili a 5 classi diverse in base al loro meccanismo di azione. Ataluren è un potenziale farmaco in grado di correggere direttamente il difetto genetico relativo a mutazioni di classe I, stop o "non-sense". I pazienti arruolati dovevano avere una genetica caratterizzata da almeno una mutazione stop. In realtà questo criterio di inclusione comprende una estrema variabilità di assetti genetici da omozigosi per mutazioni di classe I alle eterozigosi composte più svariate. Che conseguenze ha avuto questo dato sui risultati e come possiamo quindi interpretarli?

In questo lavoro emerge anche un altro aspetto importante di variabilità in FC, a mio giudizio poco valutato nella pratica clinica quotidiana e ancora non sufficientemente conosciuto dal punto di vista biologico: le interazioni tra i numerosi farmaci che i nostri pazienti usano quotidianamente. A queste si aggiungono inoltre le possibili interazioni tra i vecchi farmaci e quelli nuovi che stanno arrivando.

Alessandra De Alessandri, Genova (alessandradealessandri@ospedale-gaslini.ge.it)

COMMENTO DEL METODOLOGO

Lo studio presenta un caso interessante di eterogeneità (termine statistico) che produce una modificazione di effetto (termine epidemiologico).

E' importante distinguere tra il concetto di confondimento e quello di modificazione di effetto. Mentre una variabile in grado di correlarsi sia con l'esposizione che con l'outcome è detta **confondente** (si veda in proposito l'articolo pubblicato su Caleidoscopio al numero precedente di Orizzonti), una variabile correlata esclusivamente all'outcome viene detta **"modificatrice di effetto"**.

Nel nostro caso, la somministrazione di antibiotici inalatori (o meglio, di Tobramicina) modifica l'esito. Infatti in entrambi gli



esiti considerati, il FEV₁ e il tasso di esacerbazioni/paziente, si vede chiaramente come l'esito venga influenzato dalla presenza o assenza della Tobramicina:

- FEV₁: la differenza tra gruppi (Ataluren vs placebo) delle variazioni medie entro paziente (48 wks vs baseline) non è statisticamente significativa nel pool di pazienti globalmente considerati (né nel sottogruppo dei trattati con Tobramicina – calcoli personali), mentre è significativa nel sottogruppo dei non trattati con Tobramicina: in questo sottogruppo, mentre i trattati con Ataluren vedono un calo del FEV₁ molto contenuto (-0,7), nel placebo si assiste a una perdita pari a -3,7 in 48 settimane.
- Esacerbazioni: l'esito è misurato come media del numero di esacerbazioni per paziente. Nel sottogruppo dei trattati con Tobramicina, questo rapporto sembra essere maggiore del 33% nel gruppo Ataluren rispetto al gruppo placebo (Rate Ratio 1,33 IC95% 0,79-2,25), mentre nel sottogruppo dei NON trattati con Tobramicina, vi sarebbe una riduzione del 40% nel gruppo Ataluren rispetto al gruppo placebo (Rate Ratio 0,60 - IC95% 0,46-0,86).

Che cosa comporta la presenza di interazione nei risultati?

Dal punto di vista scientifico, una situazione come quella descritta deve trovare una spiegazione del suo significato biologico, ad esempio a livello cellulare, come brillantemente mostrato, nel caso in questione: un bell'esempio di traslazonalità.

Dal punto di vista clinico, le conseguenze sono ovviamente la cautela nell'evitare l'associazione di farmaci in grado di interferire tra loro.

Dal punto di vista dell'analisi statistica: la capacità di modificare l'outcome è tipico anche delle variabili confondenti. Ma mentre nel caso del confounding basterà inserire la variabile confondente in un modello multivariato, che ne stima l'effetto indipendente, di fronte al sospetto di modificazione di effetto bisognerà inserire nel modello anche il termine di interazione. Questo in pratica avrà come conseguenza il fatto di dover procedere a due analisi separate, nel caso in questione appunto con o senza la Tobramicina.

Roberto Buzzetti, Bergamo (robuzze@gmail.com)



STUDI DI COMPARAZIONE DI ANTIBIOTICI INALATORI UTILIZZATI IN FIBROSI CISTICA: NON INFERIORITÀ O SUPERIORITÀ? - PARTE II

Dopo la parte introduttiva del precedente numero della rivista mi soffermerò sull'analisi dei trial sugli antibiotici anti-pseudomonas inalatori somministrati tramite DPLs nei pazienti affetti da fibrosi cistica, dedicando questo numero alla tobramicina (TOBI podhaler®) e il prossimo alla colistina (Colobreathe®).

L'EAGER trial è il trial randomizzato che ha comparato le due formulazioni di tobramicina inalatoria, quella in polvere (TIP, 4 capsule/112 mg 2 volte/die) e quella in soluzione da nebulizzare (TIS, 300 mg 2 volte/die). È uno studio multicentrico che ha arruolato 553 pazienti colonizzati cronicamente da *Pseudomonas aeruginosa* (PA), con età ≥ 6 anni e FEV₁ compreso tra 25% e 75% predetto. I pazienti sono stati randomizzati nei due gruppi di trattamento; la sicurezza del farmaco è stata considerata l'outcome primario dello studio. Come outcome primario di efficacia è stato considerato la variazione del FEV₁ rispetto al valore basale registrata in un periodo di 6 mesi, durante il quale sono stati effettuati 3 cicli di terapia di 28 giorni ciascuno. Come misure di efficacia secondarie sono state considerate: la densità di PA nell'escreato, l'uso di antibiotici, le ospedalizzazioni per riacutizzazioni respiratorie, la soddisfazione per il trattamento (tramite questionario specifico validato). Il "sample size" di oltre 500 pazienti garantisce un'elevata potenza dello studio: 99.8% di probabilità di riscontrare almeno un effetto avverso da farmaco e 96% di probabilità di dimostrare una non inferiorità della TIP rispetto alla TIS relativamente alle variazioni di FEV₁ rispetto al valore basale dopo 3 cicli di terapia, considerando come margine di non inferiorità (Δ) un valore pari al 6%.

Tutti i pazienti che hanno eseguito almeno un ciclo completo di terapia sono stati inclusi nell'analisi statistica (n=517), ma la percentuale di pazienti che ha completato tutto lo studio senza "deviazioni", e che sono stati considerati per un'analisi "per protocol" è stata del 60% nel gruppo TIP e del 66% nel gruppo TIS. Il tasso complessivo di pazienti che ha abbandonato lo studio è stato più alto nel gruppo TIP (26.9%) rispetto al TIS (18.2%); la causa più comune di abbandono sono stati gli effetti avversi lievi-moderati. Viene dichiarato che nei pazienti inclusi è stata registrata una buona aderenza alla terapia in entrambi i gruppi (più del 90% delle dosi previste assunte). In entrambi i gruppi è stata alta la percentuale di pazienti che ha riferito almeno un effetto avverso, con incidenza significativamente più alta nel gruppo TIP (90% vs 84%, p<0.05) (Tabella 1). Quasi sempre si è trattato di effetti avversi lievi-moderati, tra i quali la tosse secca è stato quello più comunemente osservato. Più bassa e non differente fra i gruppi è stata

l'incidenza di tosse secca severa e di effetti avversi severi (i più comuni sono stati i "disordini polmonari", soprattutto riacutizzazioni respiratorie). La percentuale di pazienti la cui tosse in corso di studio è stata attribuita al farmaco è stata significativamente più alta nel gruppo TIP (25% vs 4%). La tosse non era correlabile a broncospasmo, la cui incidenza è stata bassa e identica nei due gruppi. Bassa e non differente l'incidenza di alterazioni della funzionalità renale, di disordini renali (proteinuria, disuria, poliuria, nefrolitiasi) e alterazioni audiologiche significative (intermittenti e reversibili).

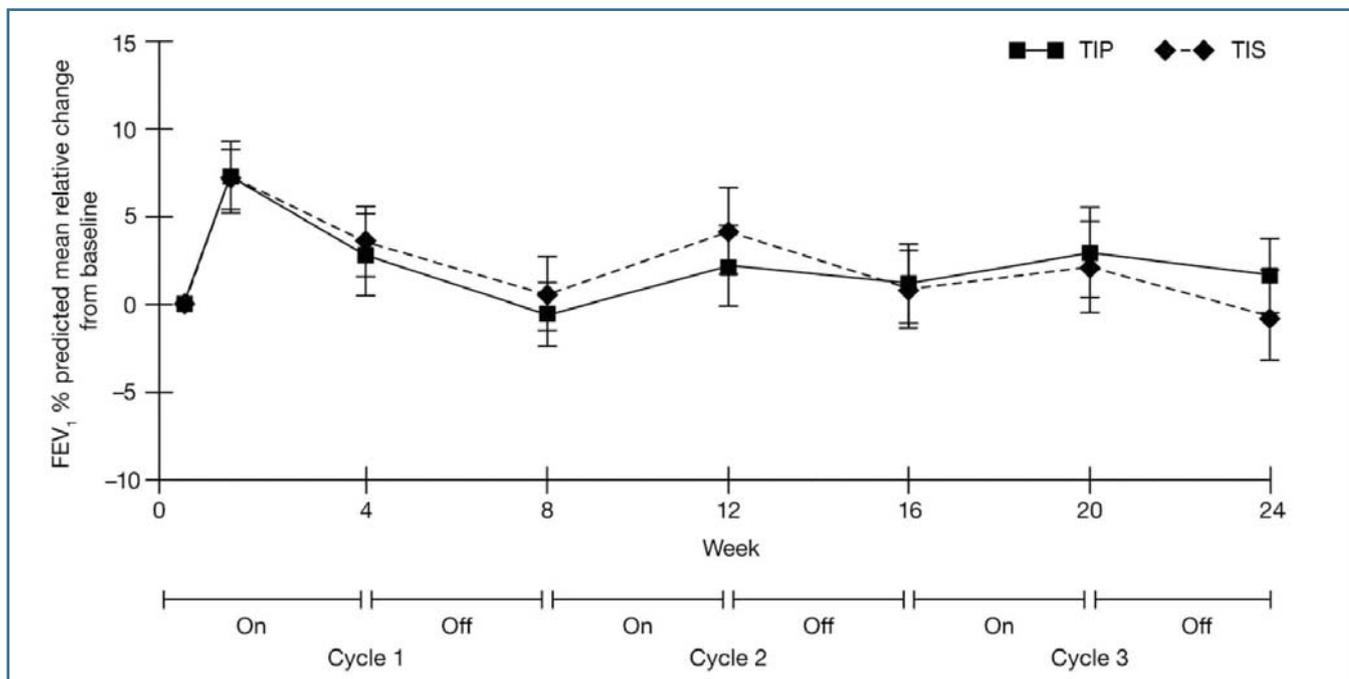
Per quanto riguarda l'efficacia dei due trattamenti l'incremento di FEV₁ rispetto al basale alla fine del 3° ciclo terapeutico è stato simile nei due gruppi (Figura 1), con una differenza media fra TIP e TIS di 1.1% e un limite inferiore dell'intervallo di confidenza all'85% di -0.67%. Tali valori, essendo contenuti entro il margine di non inferiorità prestabilito ($\Delta=6\%$), confermano la non inferiorità di TIP rispetto a TIS. Eseguendo un'analisi "per protocol", cioè includendo solo i pazienti che hanno completato tutti e 3 i cicli terapeutici, gli autori affermano di aver ottenuto risultati sovrapponibili (dati non mostrati). Nei due gruppi è risultata simile la riduzione in densità di PA nell'escreato alla fine del 3° ciclo terapeutico. Nel gruppo TIP si è osservata una percentuale significativamente più alta di pazienti che hanno fatto uso di antibiotici orali in corso di studio (64.9% versus 54.5%, p=0.014), anche se nessuna significativa differenza tra i due gruppi è stata osservata sul numero totale di giorni di terapia antibiotica praticata e sul numero di ospedalizzazioni per riacutizzazioni respiratorie. Gli autori affermano che analisi statistiche di sensibilità post-hoc confermano che l'uso maggiore di antibiotici anti-PA e il maggior numero di pazienti che hanno abbandonato lo studio nel gruppo TIP non hanno alterato i dati di non inferiorità di questa nei confronti di TIS (dati non mostrati). Il tempo di somministrazione è stato significativamente più basso nel gruppo TIP (5 vs 19 minuti, p<0.0001). I pazienti del gruppo TIP hanno mostrato un grado di soddisfazione per il trattamento significativamente maggiore (p<0.0001) riguardo l'effectiveness (efficacia nella pratica clinica), cioè la capacità di trattamento e prevenzione che il paziente attribuisce al farmaco relativamente alla sua condizione e ai suoi sintomi. I pazienti del gruppo TIP hanno considerato il farmaco "più conveniente" (p<0.0001), considerando una convenienza complessiva derivante per esempio da facilità e rapidità di utilizzo, portabilità e uso dei device fuori casa, manutenzione, conservazione. Infine i pazienti del gruppo TIP hanno mostrato un grado di soddisfazione globale significativamente più alto (p=0.0018).



Tabella 1: effetti avversi registrati nei due gruppi di trattamento con tobramicina inalatoria

Effetti avversi	Gruppo TIP (n=308)	Gruppo TIS (n=209)	
Incidenza complessiva	90%	84%	p<0.05
Effetti avversi severi	27%	29%	p=NS
Tosse secca	48%	31%	
Tosse secca severa	2.6%	1.9%	p=NS
Tosse attribuita a farmaco	25%	4%	p<0.05
Broncospasmo	5%	5%	p=NS
Disfonia	13.6%	3.8%	p<0.05
Disgeusia	3.9%	0.5%	p<0.05
Disordini renali	≤ 1%	≤ 1%	p=NS
Alterazione funzionalità renale	≤ 4%	≤ 4%	p=NS
Alterazioni audiologiche significative	1%	1%	p=NS

Figura 1: variazione % di FEV₁, % predetto, rispetto al valore basale, nei due gruppi di trattamento con tobramicina inalatoria



Si tratta di un trial randomizzato di non inferiorità; le caratteristiche di tali studi e i loro pregi e soprattutto difetti sono stati commentati nel precedente numero della rivista. I quattro elementi fondamentali per un corretto reporting di un trial di non inferiorità, definiti dal CONSORT statement, sono i seguenti:

- il *margin* di non inferiorità relativo all'outcome primario è prestabilito (Δ della variazione di FEV₁ dal basale = 6%);
- il *calcolo della numerosità campionaria* sulla base di tale differenza, sembra adeguato;
- l'*intervallo di confidenza al 95%* dei risultati con la specificazione del limite superiore e di quello inferiore, non viene riportato, ma viene riportato il limite inferiore di un intervallo di confidenza all'85%, che si colloca all'interno del margine di non inferiorità;
- gli autori non specificano bene se e come hanno incluso nell'analisi statistica i persi al follow-up (*analisi secondo intention to treat*), e dichiarano in maniera molto concisa che l'analisi "per protocol", che non include i persi al follow-up, ha dato risultati sovrapponibili.

Non viene data una precisa definizione di riacutizzazione respiratoria, si parla in maniera generica di "lung disorders"; pertanto tale outcome non viene riportato in maniera trasparente e non è perfettamente valutabile.

Lo studio ha un adeguato metodo di randomizzazione ed è open label, cioè manca di cecità, che però sarebbe stata difficile da ottenere con diverse formulazioni del farmaco. Questo può aver "falsato" alcuni dati creando bias, soprattutto quelli soggettivi ricavati col questionario di soddisfazione per il trattamento.

Altro importante limite dello studio è l'elevato numero di persi al follow-up nei due bracci, più alto nel gruppo TIP (26.9%) rispetto al TIS (18.2%); inoltre solo il 60% dei pazienti del gruppo TIP e il 66% del gruppo TIS lo ha completato senza "deviazioni" dal protocollo. Non viene eseguita alcuna analisi statistica che corregga i dati in base a ciò, con conseguente elevato rischio di bias, soprattutto in termini di sovrastima di efficacia (ad esempio la maggiore soddisfazione e convenienza espressa dai pazienti

del gruppo TIP potrebbero essere sovrastimati a causa del fatto che quelli non soddisfatti dalla nuova formulazione del farmaco hanno abbandonato lo studio). Gli autori non danno sufficiente risalto a questo, limitandosi ad affermare vagamente che la differenza nel tasso di abbandono dello studio non ha influenzato le conclusioni di non inferiorità sulla base di analisi statistiche di sensibilità (dati non mostrati). Non viene data una precisa definizione di *compliance*, gli autori si limitano a dire che nei pazienti inclusi è stata registrata una buona aderenza alla terapia in entrambi i gruppi.

La conduzione dello studio da un punto di vista statistico e metodologico pertanto non sembra affatto adeguata, ci sono limiti e diversi aspetti poco chiari, non adeguatamente definiti, come messo in evidenza da successivi lavori di revisione sistematica. Questi limiti acquistano ancor più valenza se consideriamo che lo studio è stato sponsorizzato da aziende farmaceutiche e alcuni degli autori risultano essere impiegati nelle stesse.

La principale causa di abbandono dello studio è rappresentata dagli effetti avversi, che sono più frequenti nel gruppo TIP (e questo potrebbe contribuire al maggiore abbandono di pazienti di tale braccio). Tra questi il più comune è la tosse secca, di cui quella attribuita al farmaco riguarda il 25% dei pazienti che usano la polvere (che è una percentuale molto alta) versus il 4% di quelli che usano la formula nebulizzata; abbastanza frequente la disfonia (13.6%), che, insieme alla meno comune disgeusia (3.9%), è significativamente più frequente nel gruppo TIP. La tosse secca non è stata correlata a broncospasmo, manifestatosi in percentuale bassa e non diversa nei due gruppi.

Con tutti i limiti suddetti lo studio mostra quelli che sono potenziali vantaggi della TIP, tra cui minor tempo di somministrazione, maggiore facilità e rapidità di utilizzo, maggiore portabilità dei device, più facile manutenzione e conservazione, da cui derivano maggiore “convenienza complessiva” e un più alto grado di soddisfazione globale percepito dai pazienti. Da questo probabilmente deriva anche la maggiore soddisfazione dei pazienti riguardo l'efficacia clinica della TIP, non giustificabile con altri parametri di esito clinico, visto che lo studio non mostra superiorità di efficacia bensì non inferiorità della TIP rispetto alla TIS. Un recente studio retrospettivo su adulti ha mostrato durante 12 mesi di terapia con TIP, rispetto ai 12 precedenti mesi di terapia con TIS, una migliore aderenza al trattamento con conseguente riduzione del tasso di riacutizzazioni respiratorie e una maggiore preferenza dei pazienti per tale formulazione.

L'EAGER trial mostra però come l'inalazione di una polvere secca non sia esente da limiti, primo fra tutti la tollerabilità. Lo studio è breve, andrà quindi compresa la reale tollerabilità a più lungo termine della TIP e la sua accettabilità da parte dei pazienti. Andrà altresì confermata in un periodo più lungo la reale equivalenza delle due formulazioni di tobramicina, rispettando le linee guida EMA (European Medicines Agency) per i trial clinici, cosa non fatta dall'EAGER trial. Esse raccomandano l'esecuzione di trial di durata ≥ 12 mesi, considerando come outcome primario il FEV₁ e associandovi sempre la valutazione delle riacutizzazioni respiratorie, essendo il FEV₁ solo un surrogato della mortalità (con cui correla). I risultati ottenuti dovrebbero essere pubblicati in maniera trasparente, chiara e completa. Si dovrebbero anche associare valutazioni farmacoeconomiche in modo da poter

trarre dati più certi sul rapporto costo/efficacia relativo all'uso della TIP. Infatti questa, costando di più, dovrebbe garantire una qualche efficacia maggiore rispetto alla TIS per poter avere un migliore rapporto costo/efficacia (per esempio maggiori benefici clinici nel lungo termine legati alla maggiore aderenza al trattamento).

In conclusione:

- ✓ la tobramicina in polvere secca è una nuova ed importante opzione a disposizione di medici e pazienti, che potrebbe offrire vantaggi in termini di aderenza alle terapie, da cui potrebbero derivare nel lungo periodo anche vantaggi su outcome clinici. Tutto questo va indagato con trial clinici che valutino anche gli effetti avversi, visto che un'eventuale minore tollerabilità del farmaco rispetto alla formulazione per aerosol ne potrebbe limitare l'utilizzo
- ✓ l'evidenza che le tobramicina in polvere secca funzioni alla pari della formulazione per aerosol è ancora debole. Ulteriori ricerche sono necessarie per dimostrare la sua non-inferiorità a lungo termine su outcome clinici primari
- ✓ ancora ci sono notevoli incertezze circa un effettivo buon rapporto costo/beneficio di tale formulazione per i sistemi sanitari nazionali.

G. Vieni,
U.O. di Pediatria, Ospedale “S. Maria delle Croci”,
Ravenna

Riferimenti bibliografici

1. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; S23–S42
2. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic Fibrosis Pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:680–689
3. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1640–1650
4. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11
5. Konstan MW, Flume PA, Kappler M et al. Safety efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10:54–61
6. Uttley L, Harman S, Cantrell A et al. Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22:476–486
7. Uttley L, Tappenden P. Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:607–12
8. Harrison MJ, Mc Carty M, Fleming C, et al. Inhaled versus nebulised tobramycin: a real world comparison in adult cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13:692–698
9. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials – An extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295:1152–60
10. Le Henaff A, Giraudeau B, Baron G, et al. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006; 295:1147–51

NOVITÀ DALLA SIFC



NOTE DAL IST ITALIAN YOUNG INVESTIGATOR MEETING

Si è da poco conclusa la prima Edizione dello Italian Young Investigator Meeting (IYIM), nato da una idea del Prof. Luigi Maiuri sulla scorta dell'analogo Congresso Europeo, quest'anno giunto alla IX Edizione. Lo IYIM, svoltosi a Roma il 16 e 17 Gennaio, ha visto la partecipazione di 30 giovani Ricercatori under 38 da tutta Italia e dall'estero, coordinati da Carlo Castellani, Luigi Maiuri, Luis Galiotta, Roberto Buzzetti, Natalia Cirilli e Gianni Mastella.

I Giovani Ricercatori hanno avuto l'opportunità di presentare i risultati dei propri studi, che hanno dato, nella maggior parte delle occasioni, vita ad un interessante dibattito, ricco di spunti di riflessione, approfondimenti sullo stato dell'arte delle diverse tematiche e suggerimenti. Alcune di queste tematiche sono state ulteriormente approfondite in corso di due tavole rotonde, gestite grazie all'ausilio di Natalia Cirilli, Andrea Venerando e Daniela De Stefano.

Inoltre, ai giovani è stata offerta l'opportunità di partecipare alla Plenary Lecture della Dr.ssa Isabella Castiglioni, un momento di formazione per quanti intendano affacciarsi al mondo della scrittura di grant di successo. La Dr.ssa Castiglioni, infatti, ha spiegato come aggiornarsi sulla ricerca di bandi pertinenti al proprio settore d'interesse e come mettere in evidenza i capisaldi del proprio progetto di ricerca, nonché i criteri di scelta dei partner appropriati, soprattutto a livello europeo. Queste ed altre linee guida, accanto alla disponibilità da parte della Dr.ssa Castiglioni a fornire indicazioni e dettagli, hanno generato una interessante discussione. Preziosa la presenza del Prof. Gianni Mastella che, una volta ancora, ha messo a disposizione della comunità dei giovani la propria esperienza scientifica.

Interessante, inoltre, la possibilità di creare una rete tra i giovani impegnati nel Meeting, attraverso lo sviluppo di un Forum. Un sentito ringraziamento va a Carlo Castellani, per aver accettato questa piccola sfida e per aver contribuito alla sua realizzazione grazie al supporto della SIFC. Al termine dei lavori è stato diffuso fra i partecipanti un questionario per sondare il gradimento e per ricevere suggerimenti su possibili modifiche organizzative da adottare negli appuntamenti dei prossimi anni. Speriamo infatti che questa prima esperienza possa costituire la premessa di incontri futuri per creare una rete italiana di ricercatori capaci di lavorare insieme.

Luigi Maiuri, Istituto Europeo per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, Milano
(maiuri.luigi@hsr.it)



WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

<https://twitter.com/CysticFibRRosis/>

Libero Mail x Cystic Fibrosis (@CysticFib... x +

Twitter, Inc. (US) | https://twitter.com/CysticFibRRosis

Cerca su Twitter

Non perdere nessun aggiornamento da Cystic Fibrosis

Nome

Email

Password

Iscriviti a Twitter

Tendenze Modifica

- #HappyBirthdayJustinBieber
- #BuonCompleannoBrandoPacitto
- #DallaDay
- #CagliariVerona
- #LVMCI
- Chis
- Hotel Boredom
- Henderson
- Dzeko
- Italy

© 2015 Twitter. Chi siamo - Aiuto - Informazioni sugli annunci

Cystic Fibrosis
@CysticFibRRosis
Live Content Curated by top Cystic Fibrosis Influencers
bit.ly/1Avpx8m

TWEET 278 FOLLOWING 3.685 FOLLOWER 3.354

Segui

Tweet Tweet e risposte

Cystic Fibrosis @CysticFibRRosis · 6 h
"Today is #RareDiseaseDay. Help us find a cure for cystic fibrosis! #cureCF ❤️❤️❤️" rightrelevance.com/tw/cysticfibr ...

Cystic Fibrosis @CysticFibRRosis · 13 h
One-of-a-Kind Quilt featuring elite 5 QBs: Bradshaw, Brady, Manning, Montana, and Starr! We would like to in rightrelevance.com/tw/cysticfibr...

Cystic Fibrosis @CysticFibRRosis · 14 h
Top cystic fibrosis articles from last week rightrelevance.com/?q=tab_type%3D ...

Cystic Fibrosis @CysticFibRRosis · 17 h
Cystic Fibrosis University project rightrelevance.com/tw/cysticfibr...

Cystic Fibrosis @CysticFibRRosis · 19 h
Top cystic fibrosis articles from last 48 hrs rightrelevance.com/?q=tab_type%3D...

Un interessante account twitter che riporta notizie sulla FC di ogni genere (letteratura medica, eventi scientifici e laici) ecc., sia in modalità tweet (notizie breve in pochi caratteri) sia in modalità link ad un articolo specifico.



<https://www.cfireland.ie/>

Membership info@cfireland.ie f t in

Cystic Fibrosis Ireland DONATE

Home About CF Get Involved Services & Supports Research Online Shop Contact About us Search

Women's Mini Marathon 2015

When? Monday June 1st 2015

Official Registration Opens February 11th

ARE YOU ONE IN 1,000?

Proudly supporting TEAM MASON

ABOUT US

Cystic Fibrosis is a genetically inherited disease that primarily affects the lungs and the digestive system. Ireland has the highest incidence of Cystic Fibrosis in the world – approximately 1 in 19 Irish people are said to 'carry' one copy of the altered gene that causes Cystic Fibrosis. Click to read more about CF and the work of Cystic Fibrosis Ireland.

DONATION

EVENTS

SPECTRUM

READ MORE

What is Cystic Fibrosis?

READ MORE

Grants, Support Services & Advocacy

[Beaumont Hospital Update: February 2015](#), Tuesday, 17th of February 2015

[Irish Healthcare Centre Awards 2015](#), Tuesday, 13th of January 2015

[Patient Experience on Ivacaftor \(Kalydeco\)/Lumacaftor](#), Wednesday, 17th of December 2014

[Challenges, Advocacy and Progress in Beaumont](#)

Latest News

<https://www.cfireland.ie/index.php/cfi-services>

Il sito della Associazione irlandese FC, con un mix molto completo di informazioni generali e scientifiche, di consigli, di servizi, di aggiornamenti sulla FC nel paese con la incidenza più alta al mondo di portatori sani e di nuovi malati.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

MALATTIE E BIOLOGIA EVOLUZIONISTICA. INTERVISTA A T. PIEVANI

In questo numero di Orizzonti FC ospitiamo un'intervista di Alessandro Volpone a Telmo Pievani, professore di Filosofia delle Scienze Biologiche a Padova. Il Prof. Pievani è uno dei principali rappresentanti della filosofia della biologia evoluzionistica in Italia e nel mondo. La biologia evoluzionistica è una disciplina "multidimensionale" che analizza l'origine e la discendenza delle specie, così come i loro cambiamenti, la loro diffusione e diversità nel corso del tempo, nonché la loro dimensione geografica. Oggi, essa non può più prescindere dall'analisi genetica, sia a livello di individuo che di popolazione, visto che a variazioni del genotipo corrispondono variazioni del fenotipo (anche se, grazie all'epigenetica, questa relazione diretta solo in parte descrive tutto il fenotipo). Negli ultimi anni, inoltre il genoma non è più considerato un'entità stabile o statica, ma come un'entità dinamica, e queste conoscenze hanno portato alla nascita di una nuova disciplina chiamata biologia evolutiva dello sviluppo, che cerca di correlare le mutazioni che avvengono durante l'embriogenesi con un determinato fenotipo nell'organismo adulto. La biologia evoluzionistica può avere ricadute e implicazioni su molti aspetti della società. Essa si è occupata anche di salute e di medicina, applicando le sue ipotesi in particolare alle malattie metaboliche (come il diabete di tipo 2), al processo della carcinogenesi e della resistenza ai chemioterapici, nonché anche alle dinamiche del sistema immunitario e all'insorgenza delle malattie infettive e della resistenza all'azione degli antibiotici. L'intervista riesce a fare una panoramica di tutti questi argomenti grazie all'autorevolezza e capacità di sintesi del Prof. Pievani, eppure sono argomenti vasti che potranno essere approfonditi in successivi interventi più mirati.

Alessandro Volpone, Università di Bari (alessandro.volpone@uniba.it)
Massimo Conese, Università di Foggia (m.conese@unifg.it)

1. Prof. Pievani, quali sono i concetti fondamentali ai quali l'attuale biologia evoluzionistica non può rinunciare? E perché?

Il nocciolo della spiegazione evoluzionistica contemporanea è costituito dai concetti fondamentali delineati un secolo e mezzo fa da Charles R. Darwin e opportunamente aggiornati sulla base delle conoscenze genetiche, in particolare: sorgenti molteplici di variazione (sia genetica sia epigenetica); ereditarietà di questa variazione (principalmente di quella genetica, limitatamente di quella epigenetica); processi selettivi di filtro della variazione (anch'essi molteplici: selezione naturale, sessuale, di parentela, di gruppo), dovuti alle condizioni ambientali che determinano una sopravvivenza differenziale dei portatori delle variazioni; processi non selettivi di filtro della variazione (come la deriva genetica) dovuti a cambiamenti della struttura della popolazione (migrazioni, separazioni di piccole popolazioni, riduzioni improvvise di popolazione, colonizzazioni); infine, il grande scenario della macroevoluzione, con schemi di cambiamento dovuti a mutamenti ecologici su larga scala (estinzioni di massa, radiazioni adattative). Attorno a questo nucleo esplicativo, corroborato oltre ogni ragionevole dubbio grazie a decenni di ricerche e di conferme sperimentali (la selezione naturale non è più una "teoria", è un fatto), fioriscono oggi interessanti discussioni su altri fattori e su temi di grande rilievo ma non essenziali per la sopravvivenza del programma di ricerca in sé, per esempio: quali vincoli a livello degli organismi (vincoli strutturali e di sviluppo) limitano e indirizzano il potere plasmante della selezione na-

turale; quanto la variazione è effettivamente casuale e quanto dettata da influenze ambientali o da vincoli interni; il ruolo della plasticità fenotipica e dello sviluppo (quando il genoma resta lo stesso ma gli organismi possono modificare la loro morfologia e i loro comportamenti in base al mutare della nicchia ecologica); qual è il ritmo di nascita di nuove specie (in certi casi lento e graduale come pensava Darwin, in altri più brusco a causa di fattori ecologici e genetici che portano una popolazione a divergere rapidamente dalla specie madre); a quali livelli e su quali unità agisce la selezione (principalmente a livello dei singoli individui, ma in taluni casi anche a livello genetico più in basso e a livello di gruppi più in alto); in che modo gli organismi, con le loro attività, riescono a modificare l'ambiente, che poi retroagisce di nuovo su di loro attraverso nuove pressioni selettive; e così via. La biologia evoluzionistica, come ogni disciplina scientifica in salute, ha un programma di ricerca forte al suo centro, ma per il resto è un cantiere aperto ricco di continue novità e di aggiornamenti. La scienza è un incessante processo di auto-revisione, di critica e crescita delle conoscenze, e la biologia evoluzionistica è un bellissimo esempio di programma di ricerca in grado di affrontare una base empirica estremamente ampia ed eterogenea, che spazia dai milioni di anni delle specie fossili alle rapidissime mutazioni di un virus nel nostro corpo.

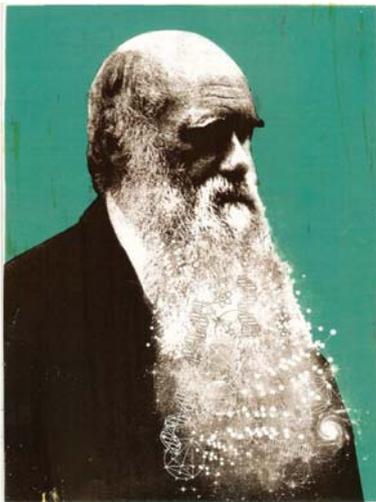


Figura 1. Charles R. Darwin in una illustrazione di Mark Weaver. Da «Le Scienze», n. 531, p. 37, novembre 2012.

2. La biologia evoluzionistica permette di formulare ipotesi anche sulla patogenesi delle malattie? E se sì, quali? E ci sono delle ricadute sulla diagnosi, prognosi e terapia?

Con molta cautela, sì, può aiutare a formulare ipotesi anche sulla patogenesi delle malattie, in particolare sulla cancerogenesi e sullo sviluppo della resistenza ai chemioterapici. Diversi gruppi di ricercatori, secondo pubblicazioni accreditate dalle maggiori riviste scientifiche internazionali negli ultimi anni, ritengono che i tumori (così diversi fra loro e pure suddivisi in famiglie al loro interno), sia quelli dovuti a familiarità sia quelli occasionali, obbediscano a una dinamica darwiniana perché uniscono l'alta instabilità genetica (foriera di mutazioni e quindi di variazione) a microambienti locali altamente

selettivi. I tumori maligni, da un punto di vista evoluzionistico, sono popolazioni di cellule in rapida evoluzione e diversificazione, capaci di modificare i micro-habitat circostanti a loro favore, e di sviluppare purtroppo resistenza alle terapie. Sono cellule darwinianamente "egoiste" che portano alla morte, nei casi infausti, l'organismo che le ospita. E non è soltanto una metafora: le cellule tumorali presentano altissima variabilità (instabilità genetica e processi somatici di tipo evolutivo); i tumori non sono monoliti ma sistemi in evoluzione, paesaggi di popolazioni cellulari eterogenee (staminali le più temibili e altre); sono in grado di "costruire la nicchia" ecologica più favorevole attorno a loro, per esempio parassitando le cellule normali; sono sotto costante pressione selettiva naturale (il sistema immunitario e tutte le difese dell'organismo) e pressione selettiva terapeutica. Sono tutti ingredienti di una logica darwiniana che purtroppo produce malignità aggressiva, metastatizzazione (cioè mobilità e diversificazione) e resistenza ai farmaci. Un pessimo e temibile nemico darwiniano per l'organismo, insomma. Se per esempio dentro la grande e fluttuante diversità genetica di un tumore si annidano cellule rare con mutazioni che predispongono alla resistenza a un farmaco, la pressione selettiva della terapia le farà emergere, le diffonderà (perché hanno una sopravvivenza differenziale molto più alta, cioè un vantaggio darwiniano) e così si svilupperà la resistenza. E' un'applicazione del nocciolo esplicativo darwiniano prima enucleato. Su *Nature* nel 2012 alcuni ricercatori hanno proposto l'idea di "terapie anticancro evolutivamente informate", cioè più consapevoli di questa logica darwiniana sottesa: la possibile buona notizia, infatti, è che la selezione naturale è cieca e per certi aspetti prevedibile; conoscendola la si può anticipare e aggirare (per esempio somministrando terapie cocktail e diversificate, per le quali è assai più improbabile che siano già presenti o che si manifestino tutte le mutazioni in grado di produrre la resistenza). Per completezza, è giusto però ricordare che secondo altri ricercatori i tumori in realtà, oltre che darwiniani, sono anche lamarckiani, perché imparano dall'esperienza e modulano l'espressione genica in base agli influssi ambientali, cioè in modo epigenetico. Se così fosse, sul piano evolutivo saremmo davvero in presenza di una dinamica estremamente potente e adattativa, un killer mirato e dai movimenti rapidissimi, ma non per questo imbattibile (come dimostrano i risultati di questi anni).

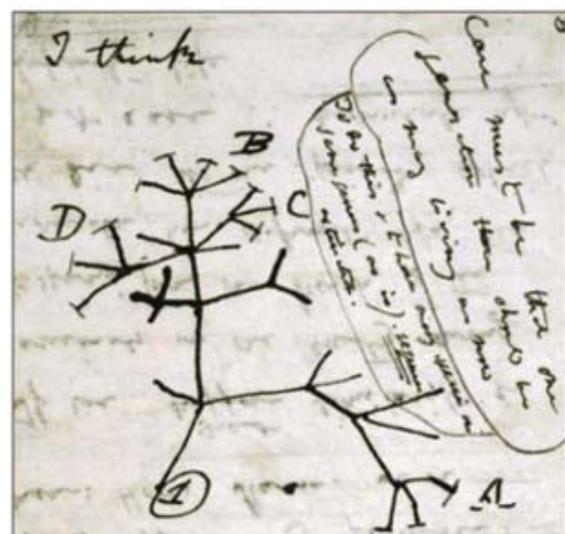
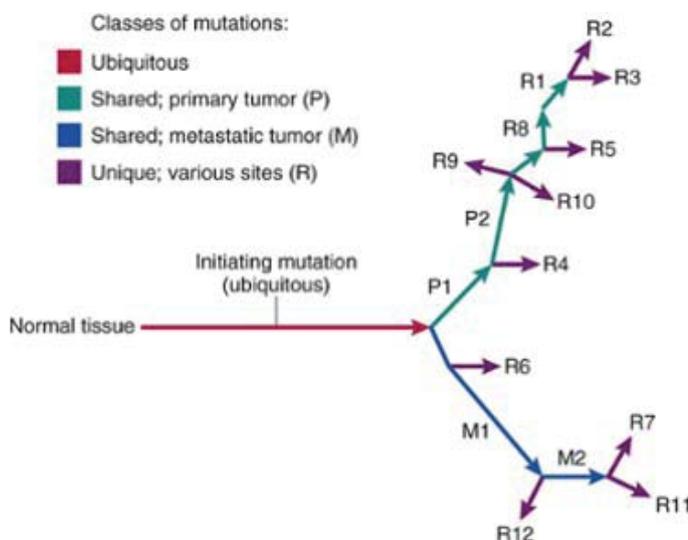


Figura 2. Evoluzione tumorale. Evoluzione di un carcinoma renale (pannello di sinistra) e dei fringuelli delle isole Galapagos (pannello di destra; da *Notebook B: Transmutation of Species*, Charles Darwin, 1837, p.26.). L'albero evoluzionistico del carcinoma renale è stato ottenuto paragonando le sequenze geniche di diversi siti tumorali.



3. E per quanto riguarda la resistenza all'antibiotico-terapia? Esistono delle evidenze che indicano un ruolo dei fenomeni evolutivi?

La resistenza agli antibiotici è da tempo un caso di scuola di selezione naturale osservabile in provetta. Se la somministrazione dell'antibiotico non è tempestiva, costante e ben cadenzata, o viene interrotta troppo presto, con una certa probabilità può emergere nella biomassa microbica, per mutazione, una popolazione di batteri resistenti, che quindi avranno un grande successo darwiniano e torneranno a proliferare. A quel punto la patologia si aggrava e solo un antibiotico più potente, più mirato e soprattutto differente avrà effetto. Questo in un solo individuo, ma esiste oggi anche un effetto popolazionale: si stanno diffondendo nelle popolazioni umane agenti patogeni resistenti a più antibiotici. E' una tendenza assai pericolosa, che si registra per esempio nella tubercolosi. Il segreto evolutivo della pericolosità è sempre lo stesso: tassi di mutazione elevatissimi in batteri, come nei virus; popolazioni numerose, nicchie separate; pressioni selettive (difese del corpo, antibiotici); trasferimento genico orizzontale. Così si sviluppa la resistenza. Un trucco difensivo che ci insegna l'evoluzione è che in certi casi potrebbe essere utile ricorrere paradossalmente ad antibiotici molto vecchi, persino alla penicillina, perché i batteri attuali non la "conoscono", non si sono evoluti con essa, non hanno sviluppato resistenza e quindi la soffrono. E' una sfida continua di mosse e contromosse, che gli evolucionisti chiamano "corsa agli armamenti".

4. Che cosa c'è nel futuro della biologia evolutivista?

Ci sono tante domande alle quali non sappiamo rispondere, e chissà quali altre domande che adesso nemmeno riusciamo a immaginare (per fortuna). Per esempio, tornando alla cancerogenesi, non è facile capire come questa dinamica possa essersi evoluta. Un conto infatti è spiegare come funzionano oggi i tumori (cause prossime), un altro conto è capire come si siano evoluti nel lontano passato (cause remote). Qui brancoliamo un po' nel buio e abbiamo solo ipotesi. Come può nascere e persistere una strategia adattativa cellulare simile, un target mobile con grande successo darwiniano, che però porta alla morte il livello superiore di complessità biologica, cioè l'organismo con tutte le sue cellule (comprese quelle tumorali)? Forse è proprio un conflitto di livelli, una rottura della fisiologica cooperazione fra cellule e organismo, che fa leva sulla naturale mutabilità del DNA (nelle cellule germinali come in quelle somatiche) e che potrebbe risalire a quando si sono evoluti i primi organismi pluricellulari 600 milioni o più di anni fa (quando per la prima volta un organismo è stato composto da più cellule differenziate e coordinate fra loro). Altri pensano che all'origine evolutiva di molti tumori ci sia invece un allentamento della pressione selettiva: con l'invecchiamento, superata l'età riproduttiva, la selezione naturale diventa più tollerante rispetto alle mutazioni potenzialmente deleterie, perché l'individuo ha già assolto i suoi doveri riproduttivi e ha già trasmesso (se ha avuto figli) i suoi geni alla discendenza. Ma noi sappiamo che esistono purtroppo anche tumori giovanili e infantili. Oppure potrebbe essere

una questione ambientale: noi oggi siamo immersi in contesti ecologici alterati (e in molti casi radicalmente degenerati) nei quali non ci siamo originariamente evoluti, con il risultato che siamo esposti a sollecitazioni ambientali (agenti chimici inquinanti, sostanze per noi estranee, etc.) alle quali i nostri corpi non sono adattati. Naturalmente le tre ipotesi non si escludono a vicenda e potrebbe esserci un concorso di cause. E' un esempio di domanda evolucionistica aperta, che sarà parte del futuro della disciplina.

5. Ciò che maggiormente caratterizza la biologia evolucionistica attuale è l'indagine di tipo storico, teorico, di laboratorio, sul campo?

La biologia evolucionistica è oggi una miscela inestricabile di queste tre dimensioni. L'indagine storica è diventata sempre più quantitativa e interdisciplinare: facendo convergere dati eterogenei (paleontologici, biogeografici, filogenetici, comparativi, paleoecologici, molecolari) otteniamo ricostruzioni sempre più attendibili della storia naturale dei viventi. In laboratorio, possiamo simulare e verificare le dinamiche darwiniane su popolazioni di batteri per migliaia di generazioni. In campo, vediamo la selezione naturale operare su piante e animali sulle isole, per esempio, o nelle trasformazioni di un virus come Ebola. Sul piano teorico, ci interroghiamo sugli sviluppi del programma di ricerca, chiedendoci per esempio (è il tema caldo di questi mesi) in quali circostanze, in quali organismi e con quali meccanismi sia possibile che un carattere acquisito durante la vita di un genitore possa trasmettersi (seppur debolmente) ai discendenti, per poi svanire dopo alcune generazioni. Per quanto ne sappiamo, succede con una certa frequenza nelle piante e di rado negli animali (che hanno meccanismi di riprogrammazione genetica più severi sia nelle cellule germinali sia nelle prime fasi di sviluppo). E' un appassionante caso sperimentale, dato che non conosciamo i meccanismi epigenetici ereditabili che modificano la regolazione genica delle cellule sessuali, ma anche teorico, perché forse dobbiamo ritoccare le nostre teorie sulla variazione ereditabile. C'è molto lavoro per le prossime generazioni di evolucionisti.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

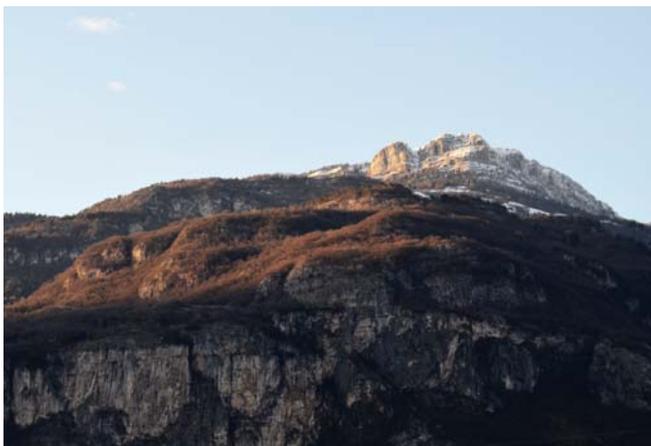
ITINERARI DI MONTAGNA, SULLE TRACCE DELLA PESTE

Propongo che la storia della medicina e delle malattie si possa anche camminare, complice una domenica di fine inverno, per salire in montagna e qualche buon libro. La montagna è il monte Biaena che sta alla biforcazione della valle dell'Adige, là dove si apre lo spazio verso ovest, che congiunge la val Lagarina al lago di Garda. Non può sfuggire allo sguardo del viaggiatore che percorre l'autostrada del Brennero in direzione nord, quando alle porte di Rovereto la valle si allarga e la montagna sembra venirti incontro, come un torrione che sovrasta l'autostrada ed il fiume Adige. Il Biaena non è un monte particolarmente alto, con i suoi 1618 metri, ma le pareti rocciose verso sud e le balze che ne definiscono i contorni gli conferiscono un aspetto compatto e poco accessibile. Dalla cima invece si domina tutta la Vallagarina e la corona di monti fino al lago di Garda, che sono stati per tutta la prima guerra mondiale la linea del fronte (<http://www.comunemaranovalpolicella.vr.it/HTML/biblioteca-bcmv/webphoto/grandeguer/documenti-script4.htm>). Da lassù i cannoni dell'esercito austro-ungarico erano in grado di controllare e martellare le postazioni italiane sul Pasubio, sul Zuga e a Dosso Alto sopra Nago ed il lago di Garda. Di qui il fronte della guerra non si è mai spostato e le artiglierie del Biaena smisero di sparare solo quando, agli inizi del novembre 1918, il crollo dell'impero asburgico pose fine al conflitto, ed anche le popolazioni di queste zone poterono tornare dall'esodo forzato in Boemia e Moravia (http://www.museodellaguerra.isiportal.com/context_tour.jsp?area=7&ID_LINK=78&id_context=575).

la chiesetta di S. Apollonia resta sulla destra, punto di osservazione privilegiato sulla valle e l'abitato sottostante. E' però possibile arrivare fin qui anche in macchina, risalendo la valle di Gresta, seguendo le indicazioni per Manzano e Nomesino subito dopo la chiesa di Valle S. Felice. Poi a piedi si può salire fra le case dai muri di sasso fino sopra l'abitato di Nomesino ed il bosco. E' un percorso possibile anche a fine inverno, con le ultime tracce di neve e le primule che sul bordo strada annunciano la primavera. Bastano 10-15 minuti per salire da Nomesino sul dosso dove i modesti ruderi della sommità sono quanto resta del castello ("Castel Frasem") e di lì si scorge poco sopra anche il campanile di S. Agata.



Campi terrazzati ai piedi di Manzano



Il monte Biaena visto dalla valle

Per salire quassù si possono ora percorrere a piedi dal fondovalle il sentiero che sale dalla chiesetta di Montalbano sopra l'abitato di Mori o la stradina con acciottolato che dall'estremità a ovest del paese passa sotto una lastra rocciosa (la Lasta) e in circa 60 minuti permette di salire fino alle case di Manzano passando fra i campi terrazzati, mentre

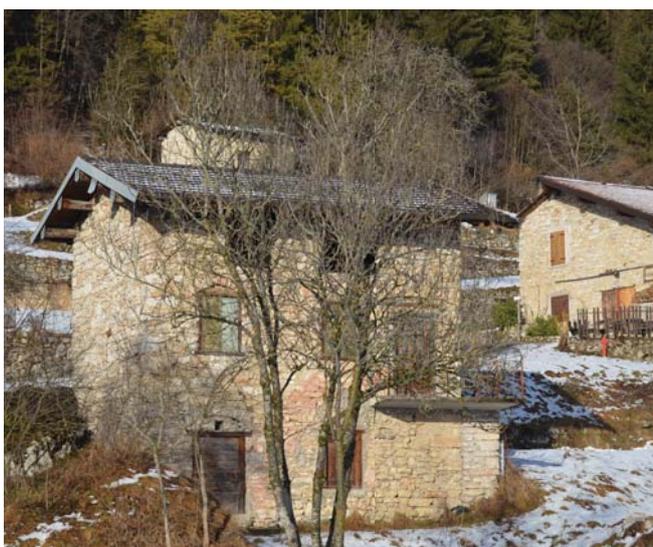


La chiesetta di S. Agata

La strada s'inerpica nell'ultimo tratto prima dell'antica chiesetta carolingia, sul bordo del falsopiano con orti e piccoli campi con i muretti a secco e un pugno di case in sasso, ordinate al limitare del bosco, che sale verso le rocce. Non c'è nessuno e vicino alla fontana che gocciola, le ultime chiazze di neve ed il silenzio accentuano la solitudine del luogo. Questo è quanto resta di Coriano, il paese della peste, abbandonato nel XV secolo, e della sua antica chiesa.



Fontana e chiesetta di S. Agata



Case in pietra di Corniano, ristrutturate ma disabitate

Il paese dipendeva dal castello di Nomesino, che fu bruciato nel 1440, ma l'epidemia di peste alla fine del secolo lo spopolò. Quassù restano le case abbandonate e la chiesetta di S. Agata, una delle cappelle rurali alto medievali con una

semplice aula rettangolare con abside quadrata. *“Ha muri di pietra locale e robuste pietre angolari di calcare, un tetto a falde, una facciata a capanna e un massiccio campanile quadrangolare, con la cuspide in scaglie di pietra”*. Gli affreschi all'interno sono mal conservati ma S. Agata ha un fascino che ancora conduce i viandanti fin quassù e merita una sosta, anche per la storia del raggio di sole che all'alba del giorno di S. Agata penetra da est dalla piccola finestra a croce, nella parte più alta dell'edificio per uscire da un'analogo finestrella ad ovest sulla facciata principale della chiesetta. Alberto Folgheraiter* ne parla nel libro *“I villaggi dai camini spenti”*: *“il sole che si leva dietro il Coni Zugna, all'alba del 5 febbraio non va più a intersecare perfettamente la finestra a croce dell'abside e la corrispondente finestrella, pure crociata, sopra il portale della millenaria cappella di S. Agata a Corniano. Accadeva sino alla riforma del calendario giuliano grazie a un complesso calcolo astronomico dei costruttori dell'edificio. Oggi quel singolare fenomeno è anticipato di una decina di giorni. Si ripete, in verità, ad autunno inoltrato, per lo stupore di quei cacciatori che s'avventurano fin qui all'alba di fine ottobre”*.

Dall'Autore ho avuto questo testo ormai introvabile ed alcune risposte alle mie domande sulla peste e su Coriano, uno dei villaggi cancellati dalla peste dei “secoli dannati”. Una testimonianza tramandata nella famiglia Bertolini di Manzano e raccolta da Aldo Golfer, che riferisce che *“l'acqua scarseggiava a Coriano e le donne dovevano andarla a prendere nella selva. Così il morbo si propagò rapidamente. Gli appestati erano isolati alla Volpara, nella grotta sul cengio, dove per dar loro sicurezza si costruì il muro all'ingresso. Una volta al giorno buttavano giù la fune venendo in tal modo riforniti di cibo. Ma la peste menò gran strage”*. Quella grotta viene ancora chiamata “il lazzaretto”.

Nel febbraio del 1968, il giornalista andò a Corniano per scrivere un indimenticabile affresco su quel villaggio senza vita. *“Avanzavo nella neve, in compagnia del solito livido sole finché esso scomparve dietro ai monti. Il vento tirava a rabbiose folate facendo sbattere le porte e muovere invisibili oggetti riposti nelle stanze. Il paese sembrava vivo e più volte arrestai il mio incendere chiedendo se ci fosse qualcuno. Era il vento. Soltanto il vento”*.

La storia di questo e degli altri villaggi della peste è stata ripresa anche nel volume *“Le sorti della vita – Malattie, Medici e Popolazioni in Terra Trentina dal XIV al XX secolo”*. Un bel testo, ricco di iconografia e riferimenti bibliografici, stampato per l'Ordine dei Medici di Trento nel 2011. E' stato scritto da Alberto Folgheraiter*, giornalista alla RAI per oltre trent'anni, con la collaborazione di Rodolfo Taiani, responsabile dell'area editoria e servizi presso la Fondazione Museo Storico del Trentino e di Gios Bernardi, medico e già presidente dell'Ordine dei Medici di Trento. Ecco le risposte di Alberto Folgheraiter* alle domande sui paesi della peste:

Lei si è occupato della peste e delle grandi epidemie che hanno interessato l'Europa ed anche il territorio trentino. Le grandi epidemie e la peste in particolare sembrano aver lasciato cicatrici indelebili nella memoria popolare e sul territorio. Cosa ha spinto Lei ad occuparsene ed a descrivere queste storie e le tracce che ancora ricordano quelle pestilenze?

Tutto è cominciato con un capitello al quale passavo da-



vanti da bambino. C'era scritto: "Voto colera 1855". Che cosa voleva dire, quale era il significato? Molti anni dopo, facendo ricerca d'archivio mi sono imbattuto in un faldone con la scritta "colera 1836". Da lì è partita una ricerca sfociata nel volume "La collera di Dio", e poiché un filo tira l'altro, sono passato alla peste, da quella del 1348 che in Trentino ha avuto un cronista d'eccezione: Giovanni da Parma, canonico della Cattedrale di Trento, via via sino al 1636 con la peste di Levico in una sorta di danza macabra letteraria, con corsi e ricorsi ciclici legati a guerre, terremoti e, di conseguenza, pestilenze. Al di là della storia evenemenziale, mano a mano che la ricerca d'archivio proseguiva sono andato maturando la convinzione che la storia dei popoli, più che le guerre e le battaglie, più delle vittorie e delle sconfitte, l'hanno fatta le epidemie. Nel male e nel bene. Per quanto possa sembrare paradossale - e me lo ha fatto notare un missionario cattolico, una sera, in Uganda - ogni volta che aumentava la popolazione le epidemie potavano i germogli più deboli. Servivano insomma come elemento equilibratore.

Le grandi stragi causate dalla peste portarono alla scomparsa di intere comunità rurali, ma l'impressione è che la memoria di quelli accadimenti e di questi villaggi non sia mai stata del tutto annullata. Sono rimasti per tutti questi anni "i paesi della peste". Anche dopo i grandi e più recenti sconvolgimenti della prima guerra mondiale, con l'esodo forzato in Boemia e Moravia di tutte le popolazioni e poi il ritorno e la ricostruzione, questi villaggi sono rimasti deserti, spopolati e mai più riabitati. Più di 400 anni non sono stati sufficienti a dimenticare. Così è successo sulle pendici del Monte Biaena dove il paese di Corniano è ancora lì silenzioso testimone della peste, con la sua chiesetta antica e gli splendidi panorami sulla valle e sui monti che fanno corona alla Val Lagarina. Lei se ne è occupato, condivide queste impressioni?

La memoria del contagio ce la portiamo dentro a livello di cromosomi. Vittorino Andreoli, neuropsichiatra, qualche anno fa mi ha detto: "Ti sei mai chiesto perché se una persona si avvicina troppo ti senti a disagio? Quel disagio parte dal profondo ed è la paura del contagio". Proprio così. Ebbene, alla stessa maniera, là dove c'è stata la peste (i nostri avi chiamavano pestilenza tutto ciò che non era visibile e lebbra tutte le malattie della pelle, non soltanto il morbo di Hansen) è passata la maledizione. La superstizione medievale non è finita con l'età contemporanea, tant'è che maghi e fattucchiere, cartomanti e "oroscopisti" proliferano oggi più di ieri. Peraltro, prima che fossero scoperti gli antibiotici e i sulfamidici, quando si palesava un caso di TBC, sulla famiglia cadeva l'ostracismo della comunità e tutto ciò che era collegato al colpito era dato alle fiamme. Fino all'altro ieri, mica mille anni fa. Oggi nei confronti dei villaggi della peste, di quei luoghi individuati come l'ultimo rifugio degli appestati o rimasti spopolati nel tardo Medioevo, si manifesta un duplice atteggiamento: o si sfrutta quel tragico passato a fini turistici (è il caso di Iròn e Cerana, nella terra di Ragoli), o si lasciano deserte le località un tempo abitate (è il caso di Corniano o di Merlinò nella pieve di Bono). Tuttavia ogni luogo che porta le stigmate di un contagio antico, propone al viaggiatore un capitelletto, una cappella, un altare o un dipinto con la dedizione o l'immagine del protettore in faccende di pestilenze: San

Rocco. Ve ne sono almeno novanta nel Trentino occidentale di questi "segni del sacro" che indicano epidemie e morie plurime. Disegnano la mappa di un passato che non passa mai. Richiamano la memoria di miserie e malattia. Sfidano il tempo per gridare anche a coloro che l'hanno dimenticato che eravamo povera gente. Se la ricerca medica ha fatto passi da gigante non è ancora riuscita a garantire l'immortalità. Infatti, bastano pochi contagiati da Ebola per far precipitare il mondo nell'angoscia e nel terrore. Esattamente come cinque secoli fa.

Ermanno Baldo

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



*Alberto Folgheraiter è autore, di numerose pubblicazioni sul tema della peste e delle epidemie, oltre a quelle già citate nel testo. Fra queste:

- Il Trentino dei secoli dannati - Epidemie e sanità dal XIV al XX secolo (2011)
- Il vento sulla soglia - Viaggio fra cronaca e storia (2008)
- Pellagra - Il veleno nel paiolo (2005)
- I dannati della peste - Tre secoli di stragi nel Trentino: 1348-1636 (1994)
- Colera - La collera di Dio (1993)

CFDB ... PER TUTTI

www.inetflow.it/CFDB

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

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

CFDB FINDER
 Condition/Disease/Complication: Pseudomonas aeri
 General class of intervention: pharmacological_int
 Category of intervention: Anti-Bacterial Ager
 Specific Intervention: Pseudomonas aeruginosa
 Mode of Administration: Inhalation OR nebu

Legenda
 109 Documents found

ID/Y/AUT	Type	Title	SO
CD001021 2011 - updated: 31 JAN 2011 Ryan Gerard	Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review	Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis	Ryan G. Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12 Art. No.: CD001021. doi: 10.1002/14651858.CD001021.pub2
CD004197 2009 - updated: 2 AUG 2009 Langton Hewer Simon C	Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Review	Antibiotic strategies for eradicating <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in people with cystic fibrosis	Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 5 Art. No.: CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub3
DARE-12013020675 2013 Maiz L	Other Reviews - DARE Review	Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials	Expert Opin Pharmacother. 2013 Jun;14(9):1135-49. Epub 2013 Apr 16.
DARE-12013068779 2013 Tappenden P	Other Reviews - DARE Review	Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model	Health Technol Assess. 2013 Dec;17(56):xxvii, 1-181. doi: 10.3310/hta17560.
DARE-12012044823 2012 Littlewood KJ	Other Reviews - DARE Review	A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic <i>Pseudomonas</i> infections in cystic fibrosis	Journal of Cystic Fibrosis YR: 2012 VL: 11 NO: 5 PG: 419-426
DARE-11099000772 1996 Mukhopadhyay S	Other Reviews - DARE Review	Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks	Thorax YR: 1996 VL: 51 NO: 4 PG: 364-368
HTA-32011000825 2011 Health Technology Assessment	HTA - Health Technology Assessment Report	Colistimethate sodium powder for cystic fibrosis	Health Technology Assessment Database YR: 2011 NO: 1

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

Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis
 CD004197 - Langton Hewer Simon C
 Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 5 Art. No.: CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub3

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

List of included studies:
 Gibson 2003; Proesmans 2008; Valerius 1991; Wiesemann 1998

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

Interventions:
 Inhaled tobramycin; Oral ciprofloxacin and inhaled colistin

Outcome Measures:
 Adverse events; Change in modified Sthwachmann 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* (Gibson 2003); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Wiesemann 1998); Positive respiratory culture for *P. aeruginosa*; Proportion colonised with *P. aeruginosa*

MAIN RESULTS
 The search identified 25 trials. Four trials (95 participants) were eligible for inclusion; two trials are ongoing. Evidence from two trials showed treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection with inhaled tobramycin results in microbiological eradication of the organism from respiratory secretions more often than placebo, OR 0.15 (95% CI 0.03 to 0.65) and that this effect may persist for up to 12 months. These trials were of low methodological quality. The only identified RCT of oral 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 0.95). There is insufficient evidence to determine whether antibiotic strategies for the eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* decrease mortality or morbidity, improve quality of life, or are associated with adverse effects compared to placebo or standard treatment.

AUTHORS' CONCLUSIONS:
 We found that 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.

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



THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

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

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

