

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Centri a Confronto

- *L'esperienza del trapianto bi-polmonare (segue...)*

Bioetica

- *Il prezzo dei farmaci*

Caleidoscopio

- *Risk factors for bronchiectasis/Tiotropium RespiMat®*

 SIFC

Proteine pure - integre - ad alto valore biologico per una efficace integrazione dietoterapeutica

Concentrato di proteine isolate dal siero di latte ad alto contenuto di cisteina nativa e con aggiunta di arginina e grassi specifici (MCT-Trigliceridi a Catena Media)

- ✓ Le proteine del siero di latte sono in grado di trasportare cisteina in quantità rilevanti all'interno della cellula.
- ✓ La L-Arginina è precursore naturale dell'ossido nitrico (NO) e pertanto favorisce indirettamente i processi respiratori.
- ✓ Gli MCT-Trigliceridi a Catena Media favoriscono i processi di sintesi proteica.

Contenuti medi	Per busta
Proteine isolate del siero di latte	g 11,90
L - Arginina aspartato	mg 1500
di cui L - Arginina	mg 870
MCT	mg 530
FOS	mg 750



NEW



**NUOVA EDIZIONE 2015
del Ricettario Dolce & Salato**

"Ricette Speciali per Persone Speciali"

Richiedine una copia via e-mail a:
segreteria@previfarma.it

sommario



In copertina, "Censimento di Betlemme" (1566), di Pieter Brueghel il Vecchio (1525-1569) (esposto al Museo delle Belle Arti del Belgio, Bruxelles)

EDITORIALE Pag. 2

Transizione verso l'età adulta: l'esperienza della Cardiologia dell'Ospedale Pediatrico A. Meyer di Firenze
S. Favilli, E. Chiappa – UOC Cardiologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze

OPINIONI Pag. 5

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. 8

L'esperienza del trapianto bipolmonare
- A. Manca, G. Leonetti – CRR Pugliese per la Fibrosi Cistica, Bari
- P. Iacotucci, V. Carnovale – CRR per la Fibrosi Cistica dell'Adulto, Napoli
- S. Bresci, A.S. Neri, B. Borch, A. Cavallo, C. Braggion – CRR Toscano per la Fibrosi Cistica e SOD di Malattie Infettive dell'AOU Careggi, Firenze

SAPER FARE Pag. 16

Nuovi strumenti psicodiagnostici nella valutazione del paziente con Fibrosi Cistica
P. Catastini – CRR Toscano per la Fibrosi Cistica, Firenze

CASI CLINICI Pag. 19

A cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi
Caso 22

ICONOGRAFIA Pag. 21

BIOETICA Pag. 22

A cura di P. Funghi
Il prezzo dei farmaci
Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto sei medici dei Centri Fibrosi Cistica (F. Ficali, Palermo – M. Cipolli, Verona – M. C. Lucanto, Messina – F. Alghisi, Roma – A. De Alessandri, Genova – E. Baldo, Rovereto), G. Borgo della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica, Verona – Franco Berti della Lega Italiana Fibrosi Cistica – Toscana, Firenze – Luca Pani, Direttore Generale dell'AIFA, Roma e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

NARRAZIONE E MEDICINA Pag. 35

A cura di I. Lesmo
Mondi che si sgretolano e mondi che si rigenerano: la storia di un efficace trapianto polmonare

CALEIDOSCOPIO Pag. 37

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

MEDICINA DELLE EVIDENZE Pag. 44

A cura di G. Vieni
Lumacaftor-ivacaftor (Orkambi®) in fibrosi cistica: luci ed ombre

NOVITÀ DALLA SIFC Pag. 49

Invito al dibattito sul farmaco Orkambi
C. Castellani, Presidente della SIFC

www.fc Pag. 50

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTE Pag. 52

La membrana amniotica nella medicina e nel folklore (seconda parte)
M. Conese, Università di Foggia
Fra romanzesco storico e nuovo genere letterario: "L'invisibile ovunque", l'ultima opera del Collettivo Wu Ming, Editore Einaudi
E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale

Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppina Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratclif

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Carlo Castellani

Consiglio Direttivo:

Natalia Cirilli, Diletta Innocenti, Fabio Majo, Laura Minicucci, Anna Oneta, Valeria Raia, Donatello Salvatore.
email: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it
Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

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

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,
Via Varalli, 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

La transizione verso l'età adulta: l'esperienza della Cardiologia dell'Ospedale Pediatrico A. Meyer di Firenze

I progressi della cardiologia e soprattutto della cardiocirurgia pediatrica consentono ormai la sopravvivenza della maggioranza dei pazienti pediatrici portatori di cardiopatie congenite (CC) anche complesse. Nelle ultime decadi questo ha portato all'incremento del numero di pazienti adulti con CC (GUCH, dall'acronimo inglese coniato da Jane Somerville: Grown-up Congenital Heart). Vi sono inoltre alcune cardiopatie (difetto interatriali, coartazione aortica, anomalia di Ebstein o trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie) che possono essere diagnosticate per la prima volta nell'età adulta (1).

La popolazione GUCH supera ormai numericamente in molti paesi occidentali la popolazione pediatrica con CC (1, 2). Si tratta di pazienti con CC in qualche caso "in storia naturale", più spesso sottoposti durante l'età pediatrica e adolescenziale a uno o più interventi cardiocirurgici o procedure interventistiche. Difetti residui e sequele postoperatorie sono frequenti e condizionano il follow-up a lungo termine. Le aritmie (soprattutto sopraventricolari), lo scompenso cardiaco, le alterazioni ematologiche e l'ipertensione polmonare rappresentano complicanze ricorrenti e causa di accesso di questi pazienti al pronto soccorso e ai reparti di medicina dell'Ospedale Generale.

Con l'eccezione di alcuni paesi, come l'Olanda o il Canada, nei quali è stato istituito un Registro dei pazienti adulti con CC (il cut-off per età è generalmente 18 anni) mancano dati precisi sia sul numero dei pazienti adulti con CC, sia sulla composizione della popolazione GUCH. In una recente lavoro di revisione sistematica, la prevalenza è stimata in circa 3000 pazienti/100.000 adulti (3). Nel Registro canadese il sottogruppo dei pazienti con cardiopatie severe o complesse rappresentava nel 2010 oltre la metà della popolazione adulta complessiva con CC (4).

Il progressivo invecchiamento della popolazione GUCH e la possibile sovrapposizione di cardiopatie acquisite e complicanze extracardiache contribuiscono inoltre ad un aumento della morbilità e dei bisogni assistenziali (5). Fattori riconosciuti di rischio cardiovascolare come l'ipertensione, il diabete, la dislipidemia non sono meno importanti nei pazienti con CC rispetto alla restante popolazione e devono quindi essere considerati con attenzione (6).

Il Cardiologo dell'adulto non ha spesso familiarità con l'anatomia e la fisiopatologia delle CC, con le possibili complicanze correlate alle diverse cardiopatie e con i potenziali rischi. Le strategie terapeutiche non sono sempre sovrapponibili a quelle utilizzate per pazienti con cardiopatie acquisite. Un esempio è rappresentato dal trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti GUCH con un cuore univentricolare. Manca, in questi sottogruppi di pazienti, l'evidenza di efficacia dei farmaci (beta-bloccanti, inibitori dell'angiotensina, etc) che hanno ridotto la mortalità e morbilità nei pazienti con scompenso secondario a cardiopatie non congenite.

Le aritmie rappresentano la causa principale di ospedalizzazione nei pazienti GUCH e sono una causa importante di morbilità e mortalità. Anche in questo caso la stratificazione del rischio, le indagini e le scelte terapeutiche sono spesso diverse rispetto ad altre condizioni patologiche (1). Nei pazienti adulti con CC le aritmie rappresentano spesso un segno di instabilità emodinamica; la conoscenza della fisiopatologia è quindi indispensabile per l'inquadramento diagnostico e il trattamento.

Anche la gestione di problemi non cardiologici (dalla chirurgia extracardiaca alla gravidanza) richiede cultura e esperienza condivisa. Il Cardiologo Pediatra, che ha consuetudine con l'anatomia e la fisiopatologia delle cardiopatie congenite è quindi per molti aspetti il professionista più preparato a trattare pazienti portatori di CC anche oltre l'età pediatrica.

In letteratura la modalità di transizione e le caratteristiche del medico "GUCH" sono state ampiamente discusse (deve essere un Cardiologo Pediatra con un "training" in Cardiologia generale, o piuttosto un Cardiologo dell'adulto adeguatamente formato?). D'altra parte occorre considerare che l'assistenza al paziente adulto con CC non richiede solo la presenza di un cardiologo e di un cardiocirurgo esperti, ma il concorso, di volta in volta, di altri specialisti (l'internista, l'ematologo, il neurologo, il ginecologo, solo per citarne alcuni), abituati a lavorare in modo coordinato. Questo tipo di assistenza è possibile solo in un grande Ospedale dell'adulto multispecialistico e dotato di tutti i livelli di assistenza.

Nella maggioranza delle CC il trattamento cardiocirurgico porta a "correzione" ma non a "guarigione". Nel corso del follow-up possono rendersi necessari ulteriori interventi o procedure interventistiche. I migliori risultati nel trattamento chirurgico dei pazienti GUCH si ottengono quando l'operatore è un Cardiocirurgo Pediatra, quindi esperto nel trattamento delle malformazioni congenite, e quando la sede d'intervento è una Cardiocirurgia dell'Adulto.

Per tutte le considerazioni precedenti, un'adeguata organizzazione dell'assistenza per i pazienti adulti appare indispensabile, se non vogliamo rendere inutili i successi del trattamento dei bambini con CC.

Tuttavia dopo l'età pediatrica, in assenza di un percorso di transizione definito, i pazienti GUCH si riferiscono spesso a strutture dell'adulto, ospedaliere o territoriali, e in qualche caso non si sottopongono ad alcun controllo anche per anni. Uno studio recente



ha dimostrato che la mancanza di un follow-up regolare rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità a lungo termine, indipendentemente dalla complessità della cardiopatia, dall'età e dalla condizione socio-economica (7).

L'esperienza della Cardiologia Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico A. Meyer

Nel corso delle ultime decadi molti pazienti pediatrici seguiti, spesso fino dalla nascita, presso la Cardiologia dell'Ospedale Pediatrico hanno raggiunto l'età adulta. Si è reso quindi necessario organizzare un percorso assistenziale per questa popolazione in continua crescita.

Nel 2009-2010 abbiamo coordinato un'indagine conoscitiva promossa dall'Associazione Nazionale Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) sulla prevalenza e caratteristiche della popolazione GUCH della Regione Toscana (8). Sono stati raccolti dati su oltre 1600 pazienti, osservati presso sette strutture Ospedaliere della nostra regione che hanno aderito allo studio, oltre il 40% dei quali portatori di CC severe (Figura 1). Nella nostra casistica la severità era correlata con un'età più giovane, sesso maschile, classe NYHA avanzata e necessità di terapia anticoagulante. Se consideriamo la prevalenza attesa, i pazienti considerati nell'indagine rappresentano solo una parte della popolazione adulta con CC della nostra Regione. E' ipotizzabile che molti pazienti facciano riferimento a strutture extraospedaliere o singoli specialisti o sfuggano al follow-up. In qualche caso i pazienti afferiscono a Centri extraregionali, dove sono stati sottoposti a cardiocirurgia o procedure interventistiche nell'età pediatrica.

Dopo i 18 anni l'assistenza dei pazienti con CC viene svolta in collaborazione con la Cardiologia dell'adulto dell'Ospedale di Careggi (geograficamente adiacente all'Ospedale Pediatrico). Nel 2014 è stata istituita una Unità Operativa Semplice all'interno della Cardiologia Pediatrica, allo scopo di coordinare l'assistenza dei pazienti diventati adulti e il parziale trasferimento dell'assistenza verso l'Ospedale generale.

L'attività ambulatoriale per pazienti esterni con CC ad alta e media complessità, di età superiore a 18 anni viene effettuata in parte presso la Cardiologia Pediatrica (in un ambulatorio dedicato) e in parte presso la Cardiologia dell'Adulto (anche in questo caso in un ambulatorio dedicato). Pazienti con cardiopatie congenite 'semplici' (come ad esempio difetti interatriali e difetti interventricolari di piccole dimensioni o dopo chiusura chirurgica o interventistica) o valvulopatie congenite (valvola aortica bicuspid isolata) sono riferiti ad altre strutture cardiologiche dell'adulto con le quali è stato definito un rapporto di collaborazione. Nonostante il rammarico espresso dai giovani pazienti e dalle famiglie di fronte al "distacco" dall'Ospedale Pediatrico, abbiamo verificato che una transizione programmata e condivisa viene percepita positivamente, evitando la sensazione di "abbandono".

Test provocativi (quali il test ergometrico al treadmill o cicloergometro, eco-stress fisico e farmacologico, test da sforzo cardiopolmonare) vengono programmati presso gli Ambulatori dedicati della Cardiologia di Careggi e CTO, previa presentazione e discussione del caso. La degenza è prevista all'interno del Dipartimento del Cuore e dei Vasi di Careggi, che comprende diversi livelli

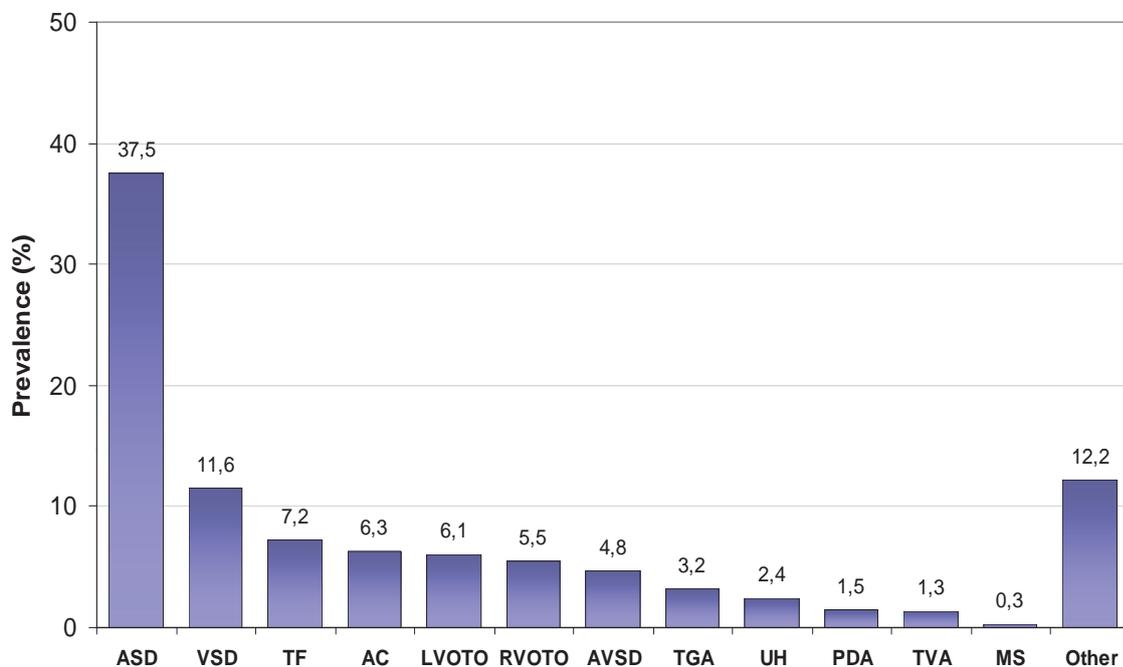


Figure 1. Prevalences of different congenital heart disease types in the study population. ASD=atrial septal defect; VSD=ventricular septal defect; TF=tetralogy of Fallot; AC=aortic coarctation; LVOTO=left ventricular outflow tract obstruction; RVOTO=right ventricular outflow tract obstruction; AVSD=atrioventricular septal defect; TGA=transposition of the great arteries; UH=univentricular heart; PDA=patent ductus arteriosus; TVA=tricuspid valve abnormalities; MS=Marfan syndrome.

Figura 1: Composizione della popolazione adulta con Cardiopatia Congenita nella esperienza del Registro Regionale Toscano.

di intensità di cura (Degenza, Terapia subintensiva, Terapia intensiva). Nel caso di ricoveri programmati, l'anamnesi del paziente e le finalità del ricovero sono preliminarmente discusse con i Cardiologi del reparto.

I pazienti GUCH con ipertensione polmonare rappresentano un sottogruppo piccolo ma con elevata morbilità e mortalità. La sopravvivenza è aumentata negli ultimi 20 anni con l'utilizzo dei farmaci specifici per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) (9, 10). I controlli ambulatoriali vengono programmati in un ambulatorio condiviso (Cardiologo Pediatra e Cardiologo dell'adulto esperto nella IAP). L'indagine emodinamica (cateterismo destro) e eventuali ricoveri per altra causa sono effettuati presso i reparti di Terapia intensiva e subintensiva del Dipartimento di Careggi.

È stato istituito un gruppo interaziendale (AOU A. Meyer e AOU Careggi) per la gestione della gravidanza nelle pazienti portatrici di Cardiopatia. Anche in questo caso periodiche riunioni consentono di concordare la gestione dei casi più complessi. Il gruppo è composto da Cardiologi dell'Azienda Careggi e dell'Ospedale Pediatrico, Ginecologi, Anestesisti, Pediatri e Ostetriche. La presenza di una malformazione congenita del cuore nella gestante rappresenta un fattore di rischio per CC fetale. La ecocardiografia fetale nelle giovani donne portatrici di CC viene programmata presso la Cardiologia del Meyer.

La formazione dei giovani cardiologi nel campo delle malformazioni cardiache congenite è un aspetto fondamentale per il percorso di trasferimento dell'assistenza al paziente adulto con CC verso l'Ospedale Generale. Da alcuni anni Medici Specializzandi in Cardiologia svolgono un tirocinio presso la Cardiologia Pediatrica.

Nonostante i progressi degli ultimi anni, nella nostra esperienza la transizione rappresenta un problema ancora non completamente risolto. In assenza di una struttura interaziendale dedicata ("Unità GUCH") la rete di collaborazione fra professionisti delle due strutture ospedaliere garantisce la continuità assistenziale in questo gruppo molto complesso di pazienti.

Silvia Favilli, Enrico Chiappa – UOC Cardiologia Pediatrica AOU A. Meyer, Firenze
(s.favilli@meyer.it)

Riferimenti bibliografici

1. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur H J* 2010; 31:2915-2957
2. Engelfriet B, Boersma E, Oechslin E et al: the spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. *The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. Eur H J* 2005; 26:2325-2333
3. Van der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Mulder BJ: The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence-based calculation. *Am H J* 2012; 164:568-75
4. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M: Lifetime Prevalence of Congenital Heart Disease in the General Population From 2000 to 2010. *Circulation* 2014; 130:749-756
5. Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R et al: Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity and high mortality. *Eur H J* 2014; 35(11):725-32
6. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K et al: Congenital Heart Disease in the Older Adult. A Scientific statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131:1884-1931
7. Kempny A, Diller GP, Dimopoulos K et al: Determinants of outpatient clinic attendance amongst adults with congenital heart disease and outcome. *Int J Cardiol* 2015; 203:245-250
8. Favilli S, Santoro G, Ballo P et al.: Prevalence and clinical characteristics of adult patients with congenital heart disease in Tuscany. *J Cardiovasc Med* 2012; 13:805-809
9. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S et al: Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121:20-25
10. Favilli S, Spaziani G, Ballo P et al.: Advanced therapies in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension: results from a long-term, single center, real-world follow-up. *Intern Emerg Med* 2015; 10:445-50



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.

Genitore

Sono la mamma di un paziente di 20 anni e, seguendo mio figlio (la malattia gli è stata diagnosticata alla nascita), ho imparato che la FC è una patologia molto complessa sia nell'età pediatrica che in quella adulta.

Con l'avanzare dell'età le figure professionali necessarie alla cura del paziente pediatrico aumentano di pari passo con l'aumentare delle problematiche dello stesso quindi, a mio parere, oltre alle figure già presenti già in età pediatrica, ed utili per tutte le fasce di età (pneumologo, gastroenterologo, nutrizionista, fisioterapista, endocrinologo, psicologo ecc.), devono intervenire altre come ad esempio: ginecologo, andrologo, geriatra (speriamo che presto serva anche questo). Penso sia però indispensabile tenere presente, e credo che valga per tutte le fasce di età, che il paziente FC deve essere preso in carico globalmente dal proprio Centro di Cura e, perciò, figure come l'assistente sociale, il facilitatore dell'organizzazione degli impegni e appuntamenti in ospedale e/o per le cure domiciliari, consulenti del lavoro (per gli adulti appunto) non dovrebbero essere figure di secondo piano.

Sicuramente il paziente adulto ha una sua specificità e necessita di spazi (sia ambulatoriali che di ricovero) dedicati oltre ad una conoscenza, da parte di chi lo cura, delle problematiche legate all'età. Non necessariamente ciò deve essere cercato in strutture differenti; una struttura unica con spazi, personale e conoscenze differenziate ma coordinate da un unico disegno, può avere dei vantaggi sia per quanto riguarda la continuità di percorso per il malato che per quanto riguarda i costi di gestione e l'utilizzo di risorse che possono essere messe in comune. In Italia non ci sono molti esempi di Centri per l'adulto ma, sicuramente, i pazienti che vivono la separazione netta dei due ambiti lamentano, nella maggior parte dei casi, il peso dello strappo dalle consuetudini e dalle certezze consolidate.

In ogni caso ritengo che il passaggio debba avvenire con un accompagnamento codificato e strutturato in copresenza dei vecchi e nuovi medici, debba tener conto delle esigenze del paziente (compresa quella di farsi curare da chi crede), non debba essere coercitivo, né irreversibile.

La struttura in cui curare i malati cronici deve tener conto del fatto che, purtroppo, gli accessi in ospedale, e la durata della permanenza, sono notevoli. È indispensabile quindi, oltre a ciò che dovrebbe essere scontato (personale medico, fisioterapico ed infermieristico, spazi, apparecchiature etc. in quantità adeguata), la cura dell'aspetto alberghiero e delle esigenze sociali e di lavoro del paziente stesso. Quando il ricovero è inevitabile e non può essere surrogato dalla terapia domiciliare, il malato dovrebbe avere la possibilità di non abbandonare completamente la propria vita, le proprie relazioni, i propri interessi e il proprio lavoro o studio. Non devono quindi mancare stanze singole, possibilità di avere un letto per l'accompagnatore (genitore, amico/a, fidanzato/a coniuge), ambiente accogliente, collegamento wifi, attrezzatura per la quotidianità e quanto necessario a rendere accettabile il ricovero.

Le strutture per adulti e/o minori dovrebbero avere in comune il concetto di centralità e rispetto del malato. Partendo da questo semplice fatto tutto il resto verrebbe di conseguenza. Io sono certa che impareremo tutti a concepire l'innalzamento dell'aspettativa di vita come una conquista ed una splendida opportunità. Da questo, dalla buona volontà di Aziende, Medici e Pazienti, dall'analisi attenta di quel che c'è e di quello che si può ragionevolmente creare, scaturiranno soluzioni adeguate alle problematiche dei pazienti FC.

Genitore

È difficile per me descrivere quello che provo da ventisette anni e ancor più difficile per me è raccontare ciò che ho provato lo scorso anno.

Mio figlio, adulto, è sempre stato seguito dal cento regionale (pediatrico) e alcuni medici lo conoscono direi da sempre. Il personale medico ed infermieristico sono come una seconda famiglia. Durante i ricoveri per i cicli antibiotici, c'era la stanza singola, con tanto di tv e frigorifero privato, il bagno, tanto da ricordare più una stanza d'albergo che quella di un ospedale.

Purtroppo, per una complicanza, lo scorso anno ci siamo ritrovati più di una volta a dover ricorrere all'ospedale dell'adulto, spesso passando dal Pronto Soccorso, in quanto

non era possibile essere ricoverati al nostro centro poiché nella nostra regione esso è inserito in un contesto pediatrico e per il problema di mio figlio era necessaria una competenza specialistica dell'adulto.

Nulla da rimproverare ai medici che hanno prestato le cure a mio figlio, però non erano i medici che lo conoscono da anni, pur avendo conoscenze sulla Fibrosi Cistica, non si pronunciavano, non ci comunicavano la situazione in tempo reale, si limitavano a fare esami. La stanza di degenza del reparto del Centro degli adulti era singola, ma così spartana. Non era certo l'ambiente confortevole e familiare a cui eravamo abituati; le pulizie e le "attenzioni igieniche" non mi sembravano così rigorose come nel nostro centro di sempre. Nella mia "fantasia" di "mamma", immagino e vorrei un centro FC Unico, con medici pediatri e per adulti che collaborano insieme, con psicologi, pneumologi e fisioterapisti (quest'ultimi molto importanti!).

Per un adulto, affetto da FC è importante avere sempre un medico di riferimento, che lo conosce da sempre, che conosca bene la persona-paziente e instauri così un rapporto di fiducia. Da genitore, credo che il medico del centro FC, dovrebbe avere un'equipe con le più svariate competenze (per affrontare le problematiche specialistiche che si presentano con il passare dell'età), e purtroppo nella nostra Regione, una realtà così ancora non esiste.

Martina, adulto

Mi chiamo Martina e ho 21 anni. Mi è stato chiesto di esprimere un'opinione riguardo ai centri e alle strutture per adulti.

Sono felice di avere questa opportunità soprattutto perché, nonostante l'età, sono ancora seguita da un team completamente pediatrico. Ammetto di essere molto soddisfatta della preparazione e della competenza di medici e infermieri, ma con l'avanzare verso l'età adulta i bisogni del malato FC cambiano e di conseguenza anche ambiente, persone e strutture devono cambiare con lui.

Crescendo la situazione diventa più complessa: compaiono nuovi sintomi, nuove problematiche; allo stesso tempo molti iniziano ad entrare nel mondo del lavoro e a crearsi una famiglia. C'è un cambiamento sia dal punto di vista fisico, sia dal punto di vista psicologico. Proprio per questo motivo è necessaria una nuova preparazione per i medici, i quali oggi giorno non hanno solo più a che fare con bambini ma anche con adulti che vivono una vita del tutto normale, nonostante le cure e le terapie.

Tuttavia non credo debba esserci necessariamente una differenziazione dal centro pediatrico al centro per adulti, ma dovrebbero mantenere una continuità. Per esperienza personale, mi dispiacerebbe lasciare l'equipe che mi assiste attualmente: probabilmente avrei difficoltà ad inserirmi in un nuovo ambiente ospedaliero con nuove persone con cui relazionarsi. La nostra patologia, richiede visite di controllo frequenti e in caso di riacutizzazioni può essere necessario un ricovero medio-lungo in ospedale. Perciò si è frequentemente in contatto con i vari specialisti: per noi pazienti, medici e infermieri diventano punti di riferimento fondamentali, conoscono bene la nostra storia e le nostre caratteristiche e tale aspetto riveste un'importanza cruciale nel curare, ma soprattutto nel prendersi cura.

Consiglierei perciò una collaborazione diretta tra i medici

per adulti e per pediatrici, possibilmente nella stessa struttura ospedaliera. In questo modo verrebbe garantito un percorso di cure lineare, con specialisti ugualmente competenti riguardo alla patologia ma in grado di rispondere alle diverse esigenze degli assistiti derivanti dal naturale percorso di crescita. Indispensabile è l'intervento di professionisti quali psicologo e assistente sociale per far sì che vengano compresi fino in fondo i bisogni del paziente e le difficoltà che possono insorgere nella conciliazione tra il lavoro, la famiglia e le cure. Molto spesso i bisogni fisici contrastano con quelli sociali e molti di noi si trovano a dover scegliere tra terapie o lavoro/università senza poter trovare un giusto compromesso tra i due.

Un'ulteriore possibilità di confronto avviene con gli altri pazienti di età diverse, opportunità che separare i due centri non permetterebbe. Crescendo è sempre più forte il bisogno di condivisione. Possibili incontri tra persone adulte di una certa maturità, nei limiti della sicurezza per la salute e accompagnati da uno psicologo e un medico, potrebbero essere un ottimo momento di crescita per sé e per gli altri. Condividere i propri dubbi con persone con più esperienza, che hanno vissuto i medesimi momenti di difficoltà, può aiutare a recuperare la fiducia e la serenità.

In conclusione, credo che sia necessario un cambiamento all'interno delle strutture pediatriche affinché anche gli adulti possano integrarsi. Se non fosse possibile mantenere le due strutture unite, il passaggio da un centro all'altro non dovrebbe avvenire obbligatoriamente, ma nel rispetto dei tempi e delle volontà di ogni singolo paziente, in modo da evitare cambiamenti forzati e traumatici.

Alex, adulto

Mi chiamo Alex, 27 anni e altrettanti di diagnosi di Fibrosi Cistica. Uno dei medici del mio Centro mi ha chiesto di dare la mia opinione e raccontare la mia personale esperienza circa il "passaggio" di noi pazienti adulti presso una struttura idonea ed adeguata alla nostra età. Sono sempre stato seguito presso una struttura pediatrica. Con l'aggravarsi del mio stato clinico però, già maggiorenne, è stato necessario accedere a prestazioni che coinvolgessero medici con esperienza non soltanto pediatrica e quindi ho potuto, devo dire mio malgrado, entrare in contatto anche con tale realtà, all'interno della mia regione di residenza.

Come è noto la FC sta divenendo sempre meno pediatrica e più malattia dell'adulto; ecco la necessità, secondo me primaria, di approntare un adeguato supporto alle esigenze del paziente non più pediatrico.

Per quanto riguarda la struttura in sé, la segregazione del paziente per evitare le cross-infezioni non posso lamentarmi, tuttavia ritengo che ci sia tantissimo da fare su più fronti. Il primo ed imprescindibile è un'adeguata e minuziosa preparazione del personale infermieristico e medico su quelle che sono le esigenze del paziente FC, ben diverse, secondo me, da qualunque altro degente o paziente. Nella mia personale esperienza ho riscontrato un'inadeguatezza per quanto riguarda la componente fisioterapica e come si sa una fisioterapia efficace è alla base del trattamento in FC.

Un'eventuale soluzione potrebbe essere l'affiancamento e l'addestramento da parte del personale che già tratta i pazienti nell'età pediatrica, ed alcuni adulti, in modo da trasferire gradualmente le conoscenze ad una struttura dedicata all'adulto. So, e anche nella mia regione si è seguito



questo modello, che molti centri per l'adulto e pediatrici seppur collaboranti, sono fisicamente distanti e staccati l'uno dall'altro. Ciò sarebbe da evitare. Per due motivi fondamentali. Il primo mette in gioco un fattore psicologico: in FC si instaura un rapporto stretto con tutta l'equipe medica, che solitamente segue il paziente fin dalla diagnosi (in alcuni casi anche neonatale); un cambiamento non sempre porta il paziente ad aver questa fiducia, nonostante la competenza del medico e della nuova equipe. Ecco perchè sostengo che un affiancamento iniziale sia la strada preferibile. Il secondo motivo sta nel realizzare il "passaggio" con la minor dispersione di tempo, ed energie. Nella mia esperienza ho veduto medici dover fare la staffetta tra un ospedale e l'altro per partecipare a riunioni e decisioni.

In un mondo ideale, secondo me, il centro FC deve essere

unico e in grado di seguire il paziente fin dalla diagnosi, adeguando le competenze di volta in volta a seconda della sua età anagrafica, perchè se per esempio un cardiologo è improbabile che venga coinvolto nell'infanzia è più probabile che lo sia in una fase avanzata di malattia e lo stesso vale per la figura dello psicologo magari, o del diabetologo; logicamente queste figure devono aver una formazione sulla fibrosi cistica anche per evitare al paziente quella sensazione di saperne di più sulla sua malattia rispetto a chi lo sta visitando.

In definitiva, credo che il miglior modo per garantire e "tutelare" i pazienti sia quello di creare dei centri per adulti tramite "osmosi di competenze", mi si passi il termine, individuando strutture e personale idoneo che venga istruito adeguatamente da chi il problema FC lo "maneggia" già da tempo.

CENTRI A CONFRONTO

L'ESPERIENZA DEL TRAPIANTO BIPOLMONARE

Riporta le seguenti caratteristiche di ciascuno dei pazienti inclusi in lista d'attesa per il trapianto bipolmonare negli anni 2010-11-12-13-14: a) numero dei pazienti con FC in carico nell'anno; b) età (anni e decimi) al momento dell'inserimento in lista; c) sesso; d) controindicazioni relative ed assolute presenti (fare riferimento alla Tabella) al momento dell'inserimento in lista d'attesa; e) indica i tre criteri prioritari che ti hanno spinto a considerare l'opzione del trapianto per il paziente considerato; f) Centro Trapianti che ha dato l'idoneità all'inserimento in lista d'attesa; g) età (anni e decimi) del trapianto (ne = non eseguito); h) età (anni e decimi) del decesso (no = non deceduto); i) età (anni e decimi) dell'inserimento in lista d'urgenza (intubazione e/o ECMO) (no = non uso della lista d'urgenza); j) sopravvivenza a 3 mesi dopo il trapianto (si/no); l) sopravvivenza a 1 anno (si/no). Ti chiedo di produrre una Tabella con i dati richiesti per ciascun paziente per ciascuno dei 5 anni considerati. Commenta il caso dei decessi avvenuti in lista d'attesa e di quelli avvenuti entro il primo anno dopo il trapianto. Illustra brevemente il vostro protocollo di trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica.

TABLE 2: Contraindications to LTX.

(a) Absolute contraindications to LTX

- (i) Malignant diseases in the past 2 years
- (ii) Untreatable severe dysfunction of another important organ system (heart, liver, and kidney) not amenable to surgical correction/combined TX
- (iii) Chronic, incurable extrapulmonary infection
- (iv) Severe deformations of chest and spine
- (v) Severe or symptomatic osteoporosis
- (vi) Lack of adherence to therapy
- (vii) Untreatable mental disorders combined with lack of cooperation
- (viii) Addictive disorder currently or during the past 6 months (tobacco and alcohol addiction, substance abuse)

(b) Relative contraindications to LTX

- (i) Age > 65 years
- (ii) Critical/unstable clinical situation
- (iii) Seriously limited functional status without potential for rehabilitation
- (iv) Colonisation with *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* and *Mycobacteria abscessus*
- (v) Diseases not optimally treated (e.g., arterial hypertension, diabetes mellitus, GERD, osteoporosis, and coronary heart disease)

Pulmonary Medicine
Volume 2014, Article ID 621342, 22 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/621342>

Le tabelle analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014. Altri pazienti erano ancora in lista in quel periodo, ma non sono stati inclusi nella tabella.

Negli anni 2010 – 2014 i pazienti inseriti in lista per primo trapianto sono stati 9, che rappresentano una percentuale variabile dallo 0.4 al 1.4%/anno sul totale della casistica considerata in ciascuno di questi anni.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	250	1 (0.4%)
2011	256	2 (0.8%)
2012	267	1 (0.4%)
2013	276	1 (0.4%)
2014	284	4 (1.4%)
	totale	9

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	24.9#	-	IRC, ID, FEV	PD	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: *Burkholderia cenocepacia*; Bg: *Burkholderia gladioli*; Ma: *Mycobacteria abscessus*; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2011

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	39.9 [#]	-	FEV, IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
F	43.9 [#]	PP	FEV, IRC, IRA	PD	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; PP: patologia psichiatrica; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2012

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	46.0 [#]	M	FEV, IRC	MI	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	18.9	-	IRC, ID	TO	19.4	-	-	0.5	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	32.9 [#]	-	IRC, ID	TO	-	-	-	-	-	-
M	20.9 [#]	Bc	IRA, IRC	PA	-	-	-	-	-	-
F	34.9 [#]	Bc	ID, IRC	PA	-	-	-	-	-	-
F	42.8 [#]	-	IRC	RM	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico

L'attività del Centro di Bari per i trapianti è iniziata negli anni '90 a seguito dell'interessamento dei colleghi della Chirurgia Toracica che, per stimolare l'interesse degli amministratori ed avendo le capacità tecniche, organizzarono un meeting tematico con la presenza del Prof. Noirclerc. Quella iniziativa, purtroppo, non trovò sensibilità in chi ci amministrava e rimase "solo" un utile aggiornamento.

In seguito provammo a mettere in lista di attesa 2 pazienti presso altrettanti Centri esteri: uno in Belgio (per il fegato) ed uno in Inghilterra (per il polmone): è stata un'esperienza frustrante, poichè alle nostre tempestive relazioni si rispondeva, dopo mesi, con richieste di approfondimenti a volte incomprensibili che, evidentemente, tendevano a rimandare la problematica.

Nel 1996 i contatti, per altri motivi, con i colleghi della Clinica Pediatrica della "Sapienza" di Roma, in cui furono raccontate le precedenti esperienze estere in tema di trapianti fecero sì che la disponibilità di un fegato ma non di un ricevente portò al nostro coinvolgimento e il 17/04/1996 fu trapiantato di fegato il primo paziente pugliese. Quell'esperienza ci aprì nuovi orizzonti facendo da start per una proficua collaborazione.

Nel giro di 3 anni si riuscì a mettere in lista e trapiantare 5 pazienti di polmone (4 di trapianto bipolmonare ed uno di cuore-polmone presso un altro Centro trapianti), con una attesa media in lista inferiore ai 20 mesi. Dei 4 pazienti con trapianto bipolmonare, 2 hanno ad oggi una sopravvivenza di 14 e 16 anni, 1 è deceduto dopo 10 anni dal trapianto e l'ultimo dopo 14 anni (per entrambi è stato richiesto, senza esito, il ritrapianto); per il paziente con trapianto cuore-polmoni la sopravvivenza è stata di 29 mesi.

Dal 2002 al 2010 abbiamo immesso in lista di attesa per trapianto bipolmonare 3 pazienti, di cui 1 ha ad oggi una sopravvivenza di 8.6 anni e gli altri 2 sono deceduti entro l'anno dal trapianto. Da 4 anni il Centro di Bari ha in carico una paziente con trapianto bipolmonare e di fegato, eseguiti nel 1996, mentre era in carico ad un altro centro. Dal 2002 al 2012 3 pazienti candidabili al trapianto hanno rifiutato la messa in lista. Ad oggi non abbiamo perso pazienti in lista di attesa.

Permetteteci, in ultimo, di ricordare Francesco De Robertis, che fino al 1 Agosto del 2010 col suo entusiasmo ha sopperito alle tante carenze organizzative permettendoci di non perdere un solo organo messi a disposizione.

La scelta di indirizzare i pazienti su diversi Centri trapianto asseconda, in primo luogo, la disponibilità per le famiglie di ricevere "aiuti" in quelle sedi. Certo la situazione italiana è ben lontana da realtà ottimali come quella francese, presentata al recente Congresso SIFC di Bari, pertanto nell'immissione in lista si deve tener conto della possibilità di disporre del trapianto in tempi lunghi, studiandone bene il relativo timing: unica possibilità operativa nelle mani del Centri FC! Nelle mani di chi ci governa, viceversa, è la realizzazione di una valida politica dei trapianti e, quindi, delle donazioni che ci porti al livello qualitativo ottimale di altre nazioni. Probabilmente nel futuro, con l'avvento di nuove terapie, il trapianto perderà la valenza attuale ma oggi, anche alla luce dei risultati ottenuti, è una opzione irrinunciabile.

Per quanto riguarda il nostro comportamento nell'insufficienza respiratoria cronica i seguenti sono i punti centrali: a) in corso di riacutizzazione polmonare l'intervento di O₂ terapia è guidato dai dati dell'EGA, monitorando continuamente la saturimetria pulsatile; b) l'evidenza di ipercapnia e/o di note di "esaurimento muscolare respiratorio" ci inducono ad intervenire con NIV, tenendo conto dei criteri di inclusione ed esclusione; c) l'intervento con NIV inizia in reparto, con apparecchi ospedalieri; successivamente si procede con il progressivo passaggio all'apparecchio ottenuto nel frattempo dalla ASL di residenza ed ottenuta la stabilizzazione con quest'ultimo si continua il trattamento a domicilio.

Antonio Manca e Giuseppina Leonetti – Centro Regionale Pugliese di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Bari (amanca955@gmail.com)



Le tabelle analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014.

Negli anni 2010 – 2014 i pazienti inseriti in lista per primo trapianto sono stati 14, che rappresentano una percentuale variabile dallo 0.5 al 2.7%/anno sul totale della casistica considerata. Dei 14 pazienti inseriti in lista, 7 sono stati trapiantati, tre di questi in urgenza.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	185	5 (2.7%)
2011	190	2 (1.1%)
2012	196	1 (0.5%)
2013	210	4 (1.9%)
2014	222	2 (0.9%)
	totale	14

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	34.4	-	IRC, ID	RM	-	36.2	-	1.8 [¶]	-	-
M	34.4	-	ID, IRC	SI	-	34.8	-	0.4 [¶]	-	-
F	24.6	-	IRC, ID, M	SI	-	24.9	-	0.4 [¶]	-	-
M	25.8	-	ID, IRC	RM	26.3	29.2	-	0.5	si	si
F	30.8	-	ID, IRC	SI	32.3	-	-	1.5	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	26.6	-	ID, IRC	RM	27.4	-	-	0.8	si	si
F	22.4	-	ID, IRA	RM	22.4	22.9	22.4 ^{°°}	0.0	si	no

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute; °°: intubazione ed ECMO prima dell'inserimento in lista d'attesa

2012

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	34.3	-	ID, IRC	PA	34.8	34.8	34.8	0.5	no	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	38.9#	-	ID, IRC	RM	-	-	-	-	-	-
M	35.0	-	ID, IRC	RM	35.4	-	-	0.4	si	si
M	30.1	Bc	ID, IRC	PA	-	31.6	-	1.5 [¶]	-	-
F	20.9	-	ID, IRC	SI	24.0	-	24.0	3.1	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	29.1#	-	ID, IRC	SI	-	-	-	-	-	-
M	28.9#	-	ID, IRC	RM	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute

Le considerazioni seguenti fanno riferimento all'esperienza del trapianto polmonare dal 1998 al 2014.

La mortalità nella lista d'attesa a 3 anni è del 35%. Il tempo d'attesa è aumentato ed ha comportato negli ultimi anni che i pazienti arrivassero al trapianto con una maggiore compromissione delle condizioni generali (nutrizionali, renali, muscolo-scheletriche).

Abbiamo osservato che il decesso avviene più tardivamente rispetto all'inserimento in lista, mentre nei primi anni il decesso si verificava più precocemente rispetto all'inserimento in lista.

Globalmente l'esito del trapianto è buono. La nostra esperienza con i trapianti eseguiti in lista d'urgenza non è soddisfacente.

Paola Iacotucci, Vincenzo Carnovale – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica dell'Adulto della Regione Campania, Napoli
(vincenzo.carnovale@unina.it)



Le tabelle analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014. I dati di seguito riportati sono aggiornati al 31.12.2014 e riguardano solo i soggetti considerati.

Negli anni 2010 – 2014 i pazienti inseriti in lista per primo trapianto sono stati 30, che corrispondono ad una percentuale variabile dallo 0.7 al 3.1%/anno dei soggetti in carico negli anni considerati.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	283	7 (2.5%)
2011	301	2 (0.7%)
2012	285	9 (3.1%)
2013	295	8 (2.7%)
2014	306	4 (1.3%)
	<i>totale</i>	30

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	27.4	M	IRC, ID, PNX	SI	29.2	-	-	1.8	si	si
F	36.6	-	ID, IRC	SI	37.5	-	-	0.8	si	si
M	47.3#	HIV°	IRC, ID	PA	-	-	-	-	-	-
F	34.1	IR°°	IRC, ID	PV	-	34.9	34.9	0.8 [¶]	-	-
F	35.3	-	IRC, ID	SI	-	35.4	35.4	0.1 [¶]	-	-
F	24.8	-	IRC, ID	SI	-	25.0	-	0.2 [¶]	-	-
M	34.8	Scoliosi, M	IRC, ID	SI	-	34.9	-	0.2 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; pnx: pneumotorace (uno o più episodi); °: positività HIV senza necessità di terapia specifica (sottopopolazioni linfocitarie nei limiti di norma); °°: inserita in lista per doppio trapianto (polmoni e rene) per nefropatia con sindrome nefrosica (non amiloidosi)

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	28.1	-	IRC, ID, PNX	PD	31.2	31.2	-	3.1	no	-
F	41.7	Mal. rene°	IRC, ID	SI	42.0	-	-	0.4	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; pnx: pneumotorace (uno o più episodi); °: rene policistico (candidazione prima al trapianto polmonare e successivamente a quello renale)

2012

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	31.7	-	IRC, ID	SI	32.0	-	-	0.3	si	si
M	40.6	-	IRC, ID	SI	41.4	42.5	-	0.8	si	si
F	16.0	-	IRA, IRC, ID	SI	17.4	-	17.4	1.4	si	si
F	21.5 [#]	-	IRC	SI	-	-	-	-	-	-
F	22.1	-	IRC, ID	SI	22.9	-	-	0.8	si	si
F	36.5	-	IRC, ID	SI	37.3	-	-	0.8	si	si
M	30.4	CFLD [°]	IRC, ID	BG	32.1	-	-	1.7	si	si
M	26.9	CFLD ^{°°}	IRC, ID	BG	-	27.3	-	0.4 [¶]	-	-
M	20.4	-	IRA, ID	SI	-	20.5	-	0.1 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; °: cirrosi epatica con ipertensione portale (candidato al solo trapianto polmonare); °°: cirrosi epatica con ipertensione portale, candidato al doppio trapianto fegato e polmoni

2013

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	33.7 [#]	-	ID, IRC, E	SI	-	-	-	-	-	-
M	31.0 [#]	-	IRC	SI	-	-	-	-	-	-
F	48.7	-	IRC, ID	SI	49.6	-	-	0.9	si	si
M	25.5 [#]	-	IRC	SI	-	-	-	-	-	-
F	24.3 [#]	Bc, M	IRC, ID	SI	-	-	-	-	-	-
M	42.3	-	IRC, ID	SI	42.4	-	-	0.1	si	si
F	14.8	-	IRC, ID	TO	-	15.5	-	0.7 [¶]	-	-
M	26.8	Amiloidosi [°]	IRC, ID, IR	SI	-	27.7	-	0.9 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute; IR: insufficienza renale cronica; °: candidato al doppio trapianto di reni e polmoni

2014

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	40.2 [#]	-	IRC	PA	-	-	-	-	-	-
F	34.8 [#]	Bg, M	IRC, ID	SI	-	-	-	-	-	-
F	26.1 [#]	Bm, M	IRC, ID	RM	-	-	-	-	-	-
M	42.6 [#]	M	IRA [°] , IRC, ID	SI	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino



al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Bm: Burkholderia multivorans; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; °: un episodio di insufficienza respiratoria grave ha richiesto tracheostomia, tutt'ora attiva

I pazienti inseriti in lista dal 2010 al 2014 sono stati in totale 30 (28 adulti e due pazienti di età inferiore ai 18 anni), di cui 12 (40%) sono stati trapiantati, 8 (27%) sono deceduti durante l'attesa, 10 sono tuttora in lista al 31/12/14. Due pazienti sono deceduti dopo il trapianto, rispettivamente entro il primo mese e dopo 1.4 anni. Un paziente è stato candidato al triplo trapianto, polmone-fegato-pancreas, un altro paziente al doppio trapianto, polmone-rene: entrambi sono deceduti in lista d'attesa.

Tre pazienti nel 2010 hanno avuto necessità di supporto invasivo alla ventilazione (due soggetti in ECMO e un soggetto ha richiesto intubazione tracheale) ma non è stato possibile lanciare l'urgenza perché ancora non in vigore la normativa (13/10/2010). Dopo il 2010 due pazienti hanno avuto necessità di intubazione tracheale ma non è stata lanciata l'urgenza. Un solo paziente è stato trapiantato in urgenza in ECMO con buon esito a 12 mesi.

Il Centro Trapianti (CT) di riferimento per la Regione Toscana è quello di Siena, a cui abbiamo proposto il 73.3% dei pazienti. Il CRR della FC Toscana ha eseguito l'inquadramento pre-trapianto ed il follow up nel pre-trapianto, completamente o con modalità cogestita, in 11 pazienti non residenti in Toscana.

La durata media della lista d'attesa è stata di 1.11 anni. Per i pazienti deceduti l'attesa media in lista è stata 0.72 anni, inferiore a quella generale. Il tempo di attesa medio per i pazienti trapiantati è stato 1.14, in linea con i dati del Centro Nazionale Trapianti (CNT) disponibili al 2013. La mortalità in lista d'attesa nel quinquennio valutato è stata del 27%. Considerando solo il 2013 la mortalità in lista d'attesa riferita dal CNT è stata del 10.9%; se consideriamo solo il 2013 2/8 (25%) soggetti inseriti in lista sono deceduti. I dati del CNT si riferiscono a tutte le indicazioni per il trapianto polmonare: considerando la nostra esperienza nella fibrosi cistica, la mortalità è stata perciò doppia rispetto a quella riportata dal CNT. Questo è un dato rilevante, che andrebbe confrontato con l'esperienza nazionale e che suggerisce che bisognerebbe dare priorità al trapianto nella fibrosi cistica, considerando la più elevata mortalità in lista. Non siamo in grado di fare una valutazione dell'efficacia dell'emergenza, che non dovrebbe peraltro essere l'unica risorsa per ridurre la mortalità in lista d'attesa, come di fatto è in Italia in questo momento. La breve durata della lista d'attesa nei soggetti deceduti prima del trapianto suggerisce che il timing rappresenta sempre uno dei fattori "critici" per utilizzare al meglio l'opzione del trapianto polmonare. I decessi si sono verificati in quei pazienti con progressione rapida (imprevedibile?) della malattia o in presenza di controindicazioni relative, come la concomitanza di danno a livello di altri organi (fegato e rene).

Considerato il progressivo aumento della lista d'attesa occorre considerare il timing per l'inclusione in lista d'attesa, valorizzando le necessità di terapia antibiotica e l'insufficienza respiratoria intermittente, trattando anche invasivamente la malnutrizione.

Al termine del 2014 erano in lista d'attesa 10 soggetti: la loro morbilità dà ragione di un numero consistente di ricoveri ospedalieri e di controlli ambulatoriali. Occorre anche considerare che il monitoraggio e l'aggiustamento delle terapie dell'insufficienza respiratoria (ossigeno-terapia e ventilazione non invasiva), i supporti anche invasivi per mantenere uno stato nutrizionale accettabile, la necessità crescente di terapia antibiotica, la maggior probabilità di richieste in urgenza, la possibilità di disturbi ansiosi-depressivi richiede un team multiprofessionale preparato e "robusto". I CT non gestiscono di fatto la lista d'attesa, a cui devono far fronte i Centri FC.

10 pazienti su 12 (83%) sono vivi a un anno dal trapianto. Siamo convinti che il follow-up debba continuare con regolarità nei Centri FC anche dopo il trapianto: il team multiprofessionale degli adulti deve farsi carico di ciò, acquisendo conoscenze ed esperienza del post-trapianto, e deve coordinarsi con le attività del CT. Questa integrazione dovrebbe portare a miglioramenti nella prognosi nel post-trapianto, specie in quelle condizioni di trapianto più "difficile" come quelli di più organi, quelli pediatrici, quelli in soggetti con batteri multiresistenti (Burkholderia cepacia complex, Micobattere abscessus, Pseudomonas multiresistente). La strategia immunosoppressiva è molto variegata, risentendo delle scelte dei diversi CT: CT e Centri FC dovrebbero mettere in comune le esperienze ed i dati nel post-trapianto per ottimizzare questa e tutte le altre strategie, per una indicazione al trapianto, con la fibrosi cistica, che ha da sempre dimostrato di dare i migliori risultati a distanza. Il follow-up dei pazienti trapiantati nei diversi CT risulta molto complesso, per la mancanza di protocolli condivisi a livello nazionale anche per tutti gli altri aspetti che caratterizzano il post-trapianto (prevenzione delle infezioni, riabilitazione, prevenzione delle complicanze maggiori come l'insufficienza renale e la patologia tumorale).

Per quanto riguarda il trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica, inseriamo l'ossigeno-terapia e/o la NIV anche in presenza, rispettivamente, d'insufficienza respiratoria intermittente, come quella notturna, ed iniziale ipercapnia, anche solo notturna. Pur in assenza di evidenze nella fibrosi cistica, siamo convinti che un inserimento precoce della NIV durante la notte offra diversi vantaggi, come un miglioramento della qualità del sonno, miglioramento della resistenza nelle attività quotidiane, rallentamento della progressione dell'insufficienza respiratoria cronica.

Silvia Bresci, Anna Silvia Neri, Beatrice Borch, Annalisa Cavallo, Cesare Braggion – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Toscana e SOD di Malattie Infettive dell'AOU Careggi, Firenze
(brescis@aou-careggi.toscana.it)



SAPER FARE

NUOVI STRUMENTI PSICODIAGNOSTICI NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA

1. Razionale: indicazioni sull'uso degli strumenti psicodiagnostici

Il Gruppo Italiano Psicologi della SIFC ha redatto linee guida per la valutazione psicologico-clinica del paziente facendo riferimento a specifici momenti di malattia, ma da ritenersi, comunque, un'indicazione da seguire ogni volta che appare necessario affiancare al colloquio clinico la valutazione psicodiagnostica. Le linee guida italiane così come quelle internazionali indicano come buona prassi una valutazione annuale, psicodiagnostica e clinica, del paziente. Unitamente a ciò si sottolinea che l'indicazione alla somministrazione testistica diviene sempre indispensabile negli studi clinici e di ricerca applicata.

In merito agli strumenti diagnostici specifici per la valutazione del paziente FC o del suo caregiver non esistono larghi panorami e scelte, se non relativamente al Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) e al Cystic Fibrosis Quality of Life (CFQoL) test, utilizzati dalla comunità internazionale di specialisti in Fibrosi Cistica, che valutano la qualità di vita del paziente e che sono stati standardizzati sulla popolazione FC e validati anche nella popolazione italiana.

Alcuni strumenti largamente usati negli studi relativi agli aspetti emotivi dei pazienti con fibrosi cistica, quali ad esempio la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) o il Short Form-36 Health Survey (SF 36), sono nati, infatti, in ambiti diversi dalla fibrosi cistica e sono stati largamente utilizzati anche nella valutazione di pazienti non affetti da FC.

2. Indicazione di nuovi strumenti di valutazione

Oggi assistiamo ad un ulteriore cambiamento nelle indicazioni che ci pervengono dalle linee guida internazionali relativamente agli strumenti di valutazione. E' stato infatti pubblicato su Thorax di ottobre del 2015 un articolo relativo agli "statements for screening and treating depression and anxiety"

La CF Foundation del Nord America unitamente alla European CF Society ha pro-

dotto un contributo, frutto del lavoro congiunto di un panel di esperti di diverse discipline, in cui si sottolinea nuovamente la necessità di una valutazione periodica al fine di prevenire, valutare e trattare i disturbi della sfera emotiva del paziente FC, indicando due nuovi strumenti diagnostici proposti, appunto dall'International Committee, il Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Figura 1) e il Generalized Anxiety Disorders (GAD-7) (Figura 2), rispettivamente per valutare livelli di depressione ed ansia nei pazienti o nei loro familiari.

3. Caratteristiche e scoring dei questionari

Ambedue i test sono di auto somministrazione ed hanno uno scoring con una scala di Likert da 0 a 3. Il PHQ-9 prevede 9 items (Figura 1) ed i punteggi si calcolano sommando i

QUESTIONARIO SULLA SALUTE DEL/DELLA PAZIENTE-9 (PHQ-9)				
Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi? (Segni la sua risposta con una "X")	Mai	Alcuni giorni	Per più della metà dei giorni	Quasi ogni giorno
1. Scarso interesse o piacere nel fare le cose	0	1	2	3
2. Sentirsi giù, triste o disperato/a	0	1	2	3
3. Problemi ad addormentarsi o a dormire tutta la notte senza svegliarsi, o a dormire troppo	0	1	2	3
4. Sentirsi stanco/a o avere poca energia	0	1	2	3
5. Scarso appetito o mangiare troppo	0	1	2	3
6. Avere una scarsa opinione di sé, o sentirsi un/una fallito/a o aver deluso se stesso/a o i propri familiari	0	1	2	3
7. Difficoltà a concentrarsi su qualcosa, per esempio leggere il giornale o guardare la televisione	0	1	2	3
8. Muoversi o parlare così lentamente da poter essere notato/a da altre persone. O, al contrario, essere così irrequieto/a da muoversi molto più del solito	0	1	2	3
9. Pensare che sarebbe meglio morire o farsi del male in un modo o nell'altro	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING: 0 + _____ + _____ + _____ = Total Score: _____

Se ha fatto una crocetta su uno qualsiasi di questi problemi, quanto questi problemi le hanno reso difficile fare il suo lavoro, occuparsi delle sue cose a casa o avere buoni rapporti con gli altri?

Per niente difficile <input type="checkbox"/>	Abbastanza difficile <input type="checkbox"/>	Molto difficile <input type="checkbox"/>	Estremamente difficile <input type="checkbox"/>
--	--	---	--

Elaborato dai dottori Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colleghi, con un finanziamento da parte della Pfizer Inc. Non è richiesto un permesso per la riproduzione, traduzione, visualizzazione o distribuzione.

Figura 1



GAD-7				
Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi? (Segni la sua risposta con una "X")	Mai	Alcuni giorni	Per oltre la metà dei giorni	Quasi ogni giorno
1. Sentirsi nervoso/a, ansioso/a o teso/a	0	1	2	3
2. Non riuscire a smettere di preoccuparsi o a tenere sotto controllo le preoccupazioni	0	1	2	3
3. Preoccuparsi troppo per varie cose	0	1	2	3
4. Avere difficoltà a rilassarsi	0	1	2	3
5. Essere talmente irrequieto/a da far fatica a stare seduto/a fermo/a	0	1	2	3
6. Infastidirsi o irritarsi facilmente	0	1	2	3
7. Avere paura che possa succedere qualcosa di terribile	0	1	2	3

(For office coding: Total Score T ___ = ___ + ___ + ___)

Elaborato dai dottori Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colleghi, con un finanziamento da parte della Pfizer Inc. Non è richiesto un permesso per la riproduzione, traduzione, visualizzazione o distribuzione.

Figura 2

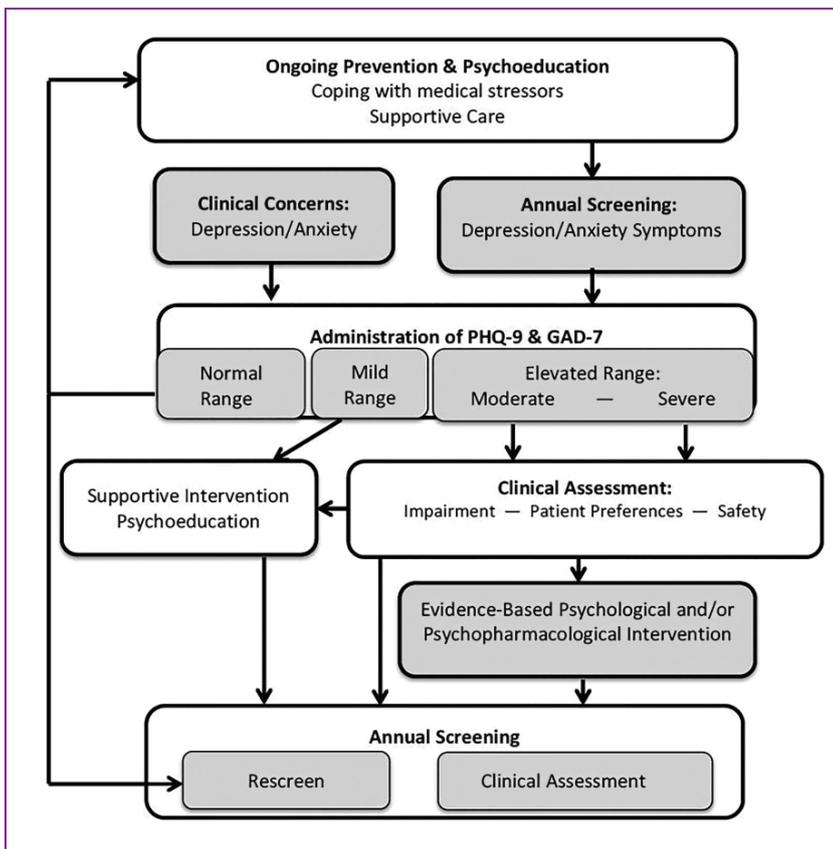


Figura 3

punteggi relativi ad ogni item di risposta, con un punteggio massimo di 27.

I punteggi ottenuti sono così classificati:

0-4: normale

5-9: lieve

10-14: moderato

15-19: moderato-grave

20-27: grave

Non sostanzialmente diversa l'impostazione indicata per la valutazione dell'ansia con il GAD-7, anch'esso autosomministrabile e composto da 7 item, il cui punteggio totale si ottiene, sommando i risultati ottenuti nei singoli item, con un punteggio massimo di 21. Per quest'ultimo i punteggi superiori a 5, 10, 15 sono considerati rispettivamente lievi, moderati e severi.

4. Aree di applicazione e indicazioni

L'International Committee riconosce, come nucleo centrale di questo lavoro sulla prevenzione e sul trattamento dei disturbi emotivi, l'attenzione che si deve considerare alla necessità di interventi psicoterapeutici e/o psicofarmacologici qualora i pazienti presentino livelli elevati di depressione e/o ansia allo screening annuale.

Il testo prodotto dall'International Committee considera l'utilizzo degli strumenti sopracitati non solo come valutazione ma anche a scopo preventivo e di trattamento secondo l'algoritmo che segue (Figura 3) e che prevede scelte cliniche diverse in base ai risultati emersi allo screening annuale.

In assenza di sintomi viene previsto un nuovo screening a distanza di un anno. Nel caso di un punteggio lieve viene indicato un trattamento di sostegno e previsto un nuovo screening alla visita successiva, mentre in presenza di un punteggio moderato o severo si prevede un intervento psicologico o psicofarmacologico, preferibilmente combinato, e un nuovo screening annuale.

I test vengono somministrati ai pazienti adulti e ai pazienti adolescenti (range di età: dai 12 ai 17 anni) così come ai genitori, mentre invece non si prevede la somministrazione di test ai bambini di età compresa tra i 7 e gli 11 anni, se non in quelle situazioni in cui si evidenzino già sintomi clinici o nei casi in cui i loro genitori abbiano ottenuto punteggi lievi o moderati.

5. Costi del materiale e tempi di somministrazione

I test sono scaricabili da più siti Internet; di seguito se ne evidenziano solo due indicativi:

www.patient.info.it

www.psychcongress.com

La loro somministrazione necessita di pochissimo tempo e può perciò rientrare nell'ambito della visita annuale di controllo.

6. Indicazioni sulla somministrazione

Le linee guida internazionali non danno indicazioni sulle modalità di somministrazione, specificando però che i test possono essere somministrati per telefono, questo in linea con la tradizione anglosassone, a cui però la nostra comunità scientifica non può aderire in quanto l'Ordine Nazionale degli Psicologi ha fornito precise indicazioni prevedendo che la somministrazione sia effettuata "face to face" da psicologi che abbiano già concluso il percorso formativo.

7. Comparazione con altri strumenti

Esistono per questi test alcuni studi comparativi che, in particolare, li confrontano con la HADS e con il BDI, concludendo che non esistono molte differenze sulla validità, né sulla consistenza interna, sebbene sembrino ancora necessari ulteriori approfondimenti. Diversamente il test SF 36 è stato valutato meno adeguato rispetto al PHQ-9 per fare diagnosi di depressione.

La validazione italiana dei test è stata fatta a cura di cinque diversi dipartimenti o servizi italiani di psichiatria.

8. Riferimenti all'utilizzo in Fibrosi Cistica

Pur prendendo atto delle indicazioni dell'International Committee, l'utilizzo recente degli strumenti sopra descritti e l'assenza di sufficienti studi che ne valutino l'efficacia diagnostica nella popolazione italiana affetta da Fibrosi Cistica, ne suggerisce ad oggi un uso che non sia esclusivo, raccomandandone un utilizzo combinato con altri strumenti già testati in studi specifici sui pazienti italiani con fibrosi cistica e comunque sulla popolazione italiana in generale.

In questo senso è auspicabile, pur nell'allinearsi alle indicazioni internazionali, una prima fase in cui si rende necessaria una maggiore conoscenza degli strumenti e che potrà essere attuata attraverso un loro utilizzo sistematico nello screening dei disturbi ansioso-depressivi. Questa fase conoscitiva del test ed una sua valutazione anche attraverso studi specifici mirati permetterà di raggiungere una seconda fase, in cui i risultati dei test potranno essere utilizzati anche nella popolazione italiana come indicatori della necessità di trattamento sia psicoterapeutico sia psicofarmacologico.

Paola Catastini – Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Firenze
(paola.catastini@meyer.it; pcatastini@icloud.com)

Riferimenti bibliografici

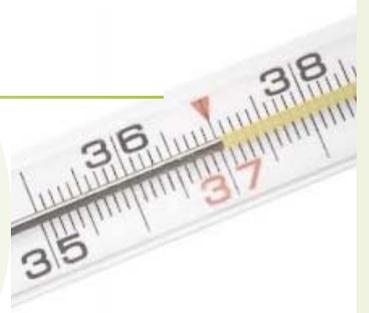
1. Gilbody S et al. Screening for depression in medical setting with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2007; 22(11):1596-602
2. Quittner A et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Consensus for screening

and treating depression and anxiety. *Thorax* 2015 (doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207488)

3. Balestrieri M et al. Recognition of depression and appropriateness of antidepressant treatment in Italian primary care. *Psychiatry Epidemiol* 2004; 39:171-176
4. Rizzo R et al. The Personal Health Questionnaire: a new screening instrument for detection of ICD-10 depressive disorders in primary care. *Psychol Med* 2000; 30(4):831-40
5. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166(10):1092-1097
6. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16:606-613

CASO CLINICO

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



Caso clinico n. 22

Donna di 29 anni, affetta da FC (deltaF508/D1152H) con diagnosi tardiva (all'età di 8 anni) ricoverata per riacutizzazione respiratoria. Quadro clinico di base caratterizzato da: a) Difetto funzionale broncostruttivo di grado lieve (FEV1 83% pred.); b) colonizzazione cronica delle vie aeree da *Pseudomonas Aeruginosa*; c) aspergillosi broncopolmonare allergica nel 2009 con persistenza di IgE specifiche elevate.

Negli ultimi mesi prima del ricovero comparsa di cefalea frontale per cui la paziente era stata sottoposta a cicli di terapia antibiotica nel sospetto di sinusite. Nelle ultime settimane riferiva dolore in peggioramento e comparsa di esoftalmo. Durante il ricovero per la persistenza della sintomatologia dolorosa, solo parzialmente responsiva alla terapia analgesica, è stata eseguita TC massiccio facciale (Figura 1), con riscontro di completo opacamento del seno mascellare sx, nel cui contesto si riconoscono concrezioni calcari con tessuto a densità simil-parenchimatosa che si estende ad occupare completamente le cellule etmoidali e la fossa nasale sx. La RMN del massiccio facciale (Figura 2) conferma il quadro; dopo somministrazione di mezzo di contrasto ev. si evidenzia orletto di "enhancement" in corrispondenza del rivestimento mucoso delle cavità paranasali. Il caso è stato discusso con i colleghi otorinolaringoiatri, che hanno indicato la necessità d'intervento chirurgico.



Figura 1. Tac dei seni paranasali



Figura 2. Risonanza magnetica del massiccio facciale

Quesito clinico: Considerata la storia e i dati di imaging quale è la diagnosi e come effettuare il monitoraggio delle problematiche ORL nel tuo Centro?

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. Vista la pregressa storia di aspergillosi broncopulmonare allergica, associata alla persistente positività delle IgE specifiche per aspergillo e in considerazione dell'immagine RMN (cercine che circonda la lesione) il quadro potrebbe essere compatibile con micetoma sinusale.
2. Sinusite allergica fungina: i pazienti affetti da tale quadro hanno solitamente una storia di rinite cronica che può risultare in un opacamento multiplo dei seni paranasali e presentano test allergologici sempre positivi. Tali riscontri distinguono questa patologia dal micetoma.
3. Vista la storia clinica e alla luce delle immagini radiologiche con segni di assottigliamento dell'orbita, è possibile che il reperto riscontrato sia compatibile con una neoformazione solida.
4. Mucocele dei seni paranasali: è una cisti da ritenzione mucosa dovuta all'ostruzione degli osti dei seni; oltre all'ostruzione nasale, vista la posizione, è frequentemente associato a sintomatologia oftalmologica.
5. Il monitoraggio delle problematiche ORL prevede la consulenza ORL in presenza di sintomi.
6. Dato che la sinusopatia è sempre presente e la poliposi nasale è presente in circa il 20-25% dei pazienti, l'anamnesi presta attenzione alle alte vie aeree e la visita medica prevede la rinoscopia anteriore e la visualizzazione delle membrane timpaniche con otoscopio; nel caso di sintomi e/o segni clinici si richiede la consulenza ORL.
7. La consulenza ORL è organizzata almeno ogni 2 anni dall'età di 2 anni e fino ai 20 anni o in presenza di sintomi.

Riferimenti bibliografici:

- Capra GG, Carbone PN, Mullin DP. Paranasal sinus mucocele. *Head and Neck Pathol* 2012; 6:369–72
- Illing EA, Woodworth AB. Management of the upper airway in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(6):623–31
- Horesh E, Colin AA, Casiano R, Wester ST. An atypical presentation of sinus mucopyocele in a pediatric cystic fibrosis patient. *Clinical Ophthalmology* 2015; 9:821–24
- McClay JE, Meyers AD. Allergic fungal sinusitis. emedicine.medscape.com/article/834401-overview

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



Ascessi polmonari: ancora attuali?



Figura 1



Figura 3

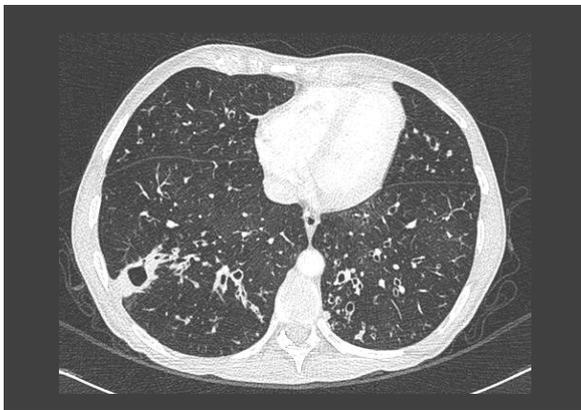


Figura 2

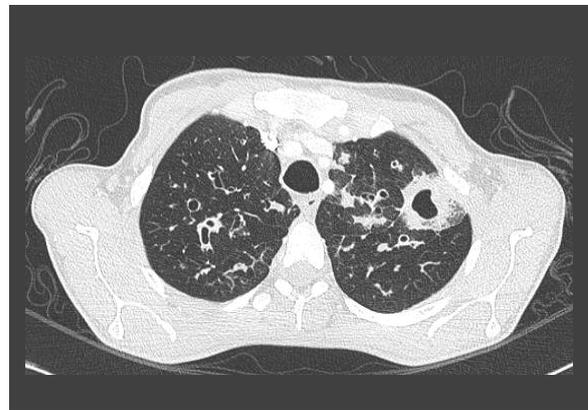
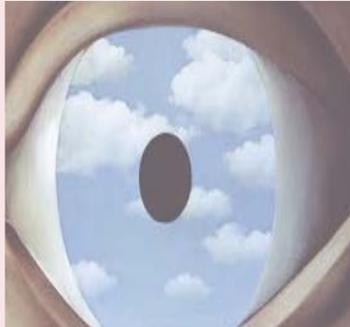


Figura 4

Paziente, femmina di 39 anni (F508del/F508del): ricoverata per esacerbazione polmonare. Durante il ricovero ha necessità di 2 procedure di embolizzazione delle arterie bronchiali (per un episodio di emottisi massiva e, nel secondo caso, per il ripetersi di episodi di emottisi moderate, dopo la prima procedura di embolizzazione): la prima interessa il tronco intercosto-bronchiale dx, la seconda procedura embolizza l'arteria bronchiale sx. Le radiografie e la TC toracica (rispettivamente Figura 1, 3 e 2, 4) sono state eseguite per comparsa di dolore toracico nelle sedi di embolizzazione, dopo la prima (Figura 1) e la seconda procedura (Figura 3 e Figure 2 e 4). I riscontri di ascesso alla base dx e al lobo superiore sx si risolvono con la terapia anti-infettiva mirata a *Pseudomonas aeruginosa*, abituale nelle basse vie aeree: sono stati favoriti dalle procedure di embolizzazione delle vie aeree? La coincidenza temporale farebbe pensare di sì.

Riferimenti bibliografici:

- Ittrich H, Klose H, Adam G. Radiologic management of haemoptysis: diagnostic and interventional bronchial artery embolisation. *Fortschr Roentgenstr* 2015; 187:248-59
- Roebuck DJ, Barnacle AM. Haemoptysis and bronchial artery embolization in children. *Paediatr Respir Review* 2008; 9:95-104
- Chun J-J, Morgan R, Belli AM. Radiological management of hemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:240-50



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

Il prezzo dei farmaci

Riportiamo di seguito l'editoriale pubblicato recentemente su R&P, a firma di V. Bertele e S. Garattini, dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche M. Negri, per proporre una riflessione sul tema del prezzo dei farmaci innovativi, come quelli recentemente introdotti per l'epatite C, molti antitumorali ed anche i farmaci modulatori della proteina CFTR nel caso della fibrosi cistica. Diversi sono gli aspetti da considerare: i criteri di stima dei prezzi dei loro prodotti da parte delle aziende farmaceutiche, il ruolo delle agenzie dei farmaci, che li approvano per l'immissione sul mercato, il ruolo dei finanziatori della ricerca, pubblici e privati, e dei ricercatori, il ruolo e le decisioni dei diversi sistemi sanitari, che ne valutano anche la sostenibilità, la prescrizione dei farmaci da parte dei medici specialisti e non specialisti. L'ampiezza di questa "filiera" dà ragione della complessità del tema, che in queste pagine s'inizierà ad esaminare, considerando diversi punti di vista e diverse opinioni. E' stato richiesto ai partecipanti a questa riflessione di commentare l'editoriale riportato.



EDITORIALE

Farmaci inaccessibili? Crimini contro l'umanità

Vittorio Bertele¹, Silvio Garattini

IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri,
Milano

vittorio.bertele@marionegri.it

La nuova Lista dell'Oms dei farmaci essenziali include numerosi nuovi prodotti dal prezzo difficilmente sostenibile. Per molti nuovi antitumorali, ad esempio, o per i nuovi farmaci contro il virus dell'epatite C perfino nei paesi ad economia avanzata si rende necessaria un'accurata valutazione del rapporto costo-efficacia. Tale valutazione è talvolta inutile, dal momento che, quand'anche risultasse favorevole il rapporto costo-beneficio, neppure i paesi ricchi potrebbero permettersi quei farmaci. Tant'è vero che le prescrizioni vengono limitate a sottogruppi ristretti della popolazione che in realtà ne avrebbe bisogno. D'altra parte, se un paese decidesse di acquisire comunque quei farmaci, magari sacrificando altre priorità di salute pubblica, quale implicazione avrebbe un eventuale sfavorevole rapporto costo-beneficio? Se c'è qualcosa che può soddisfare un bisogno, quel "qualcosa" diventa necessario a prescindere dal costo. Se hai fame, non importa quale sia il prezzo di un tozzo di pane al mercato nero: se hai denaro a sufficienza, lo compri e basta. Questo è il motivo per cui il prezzo deve essere l'obiettivo prioritario di qualsiasi politica che voglia rendere davvero accessibili i farmaci oggi ritenuti essenziali.

L'inserimento di farmaci costosi nella lista dei farmaci essenziali dell'Oms mira appunto a promuovere una riduzione del loro prezzo. Tuttavia, questo obiettivo non può essere affidato a iniziative spontanee delle parti in causa o a dinamiche del mercato. Accordi specifici in merito (i cosiddetti *tailored prices*, gli sconti, i *payments by results*, ecc.) possono solo ridurre prezzi che invece devono essere profondamente ridisegnati.

Sono quindi necessarie iniziative ulteriori per rendere l'accesso ai farmaci essenziali davvero possibile. L'Oms, la comunità scientifica, i decisori politici e tutti coloro che difendono i diritti umani dovrebbero adottare tutte le possibili misure per garantire che tale obiettivo sia raggiunto. Tra queste crediamo figurino le seguenti:

Nella nuova lista dei farmaci dell'Oms ci sono numerosi nuovi prodotti, dai prezzi difficilmente sostenibili.

Sono necessarie iniziative valide ed efficaci per rendere l'accesso ai farmaci essenziali davvero possibile.



1. L'inclusione nella lista dei farmaci essenziali deve essere considerata alla luce della Dichiarazione di Doha del 2001, il cui paragrafo 14 testualmente recita: "...the [TRIPS] Agreement can and should be interpreted and implemented in a manner supportive of WTO members' right to protect public health and, in particular, to promote access to medicines for all". L'OMS e tutti coloro che difendono la causa della salute pubblica dovrebbero esplicitamente incoraggiare i governi e le autorità sanitarie nazionali a prendere in seria considerazione questo suggerimento e a praticarlo nei loro sistemi sanitari, nelle procedure di rimborsabilità e nelle negoziazioni dei prezzi dei farmaci. Questo significa non riconoscere la protezione brevettuale sui farmaci essenziali ogniqualvolta falliscano gli sforzi per garantirne la sostenibilità.
2. Sarebbe utile rendere di pubblico dominio le informazioni sul reale costo di produzione dei farmaci e sui bilanci delle aziende farmaceutiche. La prima informazione farebbe luce sul divario tra costo di produzione e prezzo dei farmaci, essendo il prezzo centinaia di volte superiore al costo talvolta. La seconda informazione contribuirebbe ad accrescere la consapevolezza dell'opinione pubblica sui profitti dell'industria farmaceutica rispetto agli altri comparti industriali e sui suoi investimenti in ricerca rispetto alle spese a sostegno della propaganda. Una maggiore consapevolezza di tutto questo renderebbe l'opinione pubblica più impermeabile alla propaganda delle aziende farmaceutiche, secondo cui la politica degli alti prezzi sarebbe funzionale agli investimenti che favoriscono l'innovazione, quando invece gli alti prezzi servono soprattutto a soddisfare azionisti esosi e a sostenere la propaganda, almeno due volte tanto rispetto all'innovazione.
3. L'OMS e tutti coloro che difendono la causa della salute pubblica dovrebbero sostenere il punto di vista secondo cui qualsiasi farmaco con provata efficacia in termini di maggiore sopravvivenza e/o migliore qualità di vita dovrebbe essere reso disponibile a un prezzo sostenibile. Qualsiasi deroga a questo obbligo morale dovrebbe essere additata agli occhi dell'opinione pubblica come un comportamento non etico, perpetrato in spregio ai diritti umani, non solo quelli dei pazienti. Maggiore è il beneficio di una data medicina e/o la prevalenza della malattia che essa cura, maggiore è la necessità di assicurare responsabilmente quel beneficio a un prezzo accessibile. Non (voler) riuscire in questo intento può causare migliaia o milioni di morti nel mondo: ogni anno muore circa mezzo milione di pazienti infetti da virus dell'epatite C! Lasciar morire la gran parte di queste persone perché il prezzo dei trattamenti disponibili non è sostenibile è altrettanto catastrofico quanto una guerra, una serie di attentati terroristici o quei naufragi che giorno sì giorno no seppelliscono centinaia di migranti nelle acque del Mediterraneo. E come tale dovrebbe essere considerato un crimine contro l'umanità. **R&P**

Il reale costo di produzione dei farmaci e i bilanci delle aziende farmaceutiche dovrebbero essere di pubblico dominio.

R&P 2015; 31: 147-148 **148**



Francesca Ficili, medico, Palermo
(fficili@hotmail.com)

L'arrivo dei farmaci innovativi, frutto di notevoli progressi condotti dalla ricerca farmacologica, rappresenta uno spiraglio per il trattamento di milioni di pazienti affetti da diverse patologie (Neoplasie, AIDS, Epatite C, Fibrosi Cistica). Tuttavia i costi eccessivi di tali farmaci ne limitano l'accessibilità.

In passato si era convinti che il problema di scarsità delle risorse non potesse fare breccia nel mondo sanitario. Oggi

invece si è certi che i fondi destinati alla sanità non sono illimitati, ed è per questo motivo che, insieme all'efficacia di un intervento sanitario, purtroppo, deve essere data rilevanza al suo costo. Il problema, quindi, non diventa più il farmaco ma la sostenibilità delle cure.

La sanità vive un'esperienza che è comune ad altri settori della pubblica amministrazione, ovvero, il problema di come razionalizzare l'acquisto di beni e servizi e di come gestirli. Oggi, non solo l'Italia ma tutti gli stati devono affrontare la sfida relativa alle spese della salute a fronte delle risorse disponibili. Questa sfida, sempre più gravosa, nasce dalla

sommatoria di diversi fattori ovvero l'invecchiamento progressivo della popolazione con conseguente aumento della morbilità, l'introduzione di nuovi mezzi tecnologici e l'immissione nel mercato di farmaci innovativi ad elevata tecnologia e molto costosi.

La dimostrazione dell'utilità e della convenienza di un farmaco sta diventando un necessario completamento della sua validità terapeutica. Appare irrinunciabile l'idea di correlare il beneficio di un farmaco al suo costo tenendo presente la sua peculiarità di investimento anche a carattere socio-economico senza tuttavia ridurre il livello dell'assistenza terapeutica. Sembrano due obiettivi tanto contrapposti da ipotizzare impossibile qualsiasi tentativo di realizzazione. La valenza di un farmaco prima legata solo al rapporto costo-benefico terapeutico ora non può prescindere dal confrontarsi con il rapporto costo-efficacia/costo-utilità.

Un trattamento costoso può avere bassa priorità solo se i benefici appaiono troppo modesti per giustificarne il costo. Un trattamento farmacologico particolarmente costoso può risultare economico in caso di assoluta insostituibilità o se capace di ridurre la degenza o migliorare la qualità di vita. Le variabili che la Farmacoeconomia, oggi deve tenere presente, per valutare un trattamento farmaco-terapeutico sono:

- Tollerabilità
- Qualità di vita raggiungibile
- Costi d'impiego
- Ripercussioni sulla spesa sanitaria

Tutto ciò senza tralasciare la Good Clinical Practice (GCP) e la Good Pharmacoeconomic Practice (GFP). Con il risultato finale di indicare al SSN la priorità di un trattamento farmacologico, contribuendo alla scelta dei farmaci per i Prontuari terapeutici.

E' opportuno, però, non trascurare i principi etici. E' etico non prendere in considerazione, per una particolare patologia, una terapia ad alto costo e con ridotta probabilità di successo? Da una parte una esigua probabilità di successo è sempre meglio della certezza del niente; d'altra parte occorre tenere in considerazione che le risorse non sono illimitate e che quanto viene assegnato ad un paziente viene inevitabilmente sottratto ad un altro.

Bisognerebbe, quindi, predisporre strumenti sempre più efficaci per confrontare, secondo criteri di efficacia e convenienza, progetti e tecnologie sanitarie, farmaci innovativi e quant'altro per identificare una scala di priorità in base alla quale indirizzare l'uso delle risorse pubbliche. È a tal proposito opportuno disporre di criteri di selezione basati su trasparenza e razionalità perché, in loro assenza, il rischio sarebbe quello di sviluppare una scelta allocativa con criteri soggettivi o, peggio ancora, politici.

Non dobbiamo dimenticare che la vita è un bene indisponibile. La stessa Costituzione all'art. 32 tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Le valutazioni economiche forniscono gli strumenti economici per aiutare la popolazione, quella stessa popolazione che troppo spesso è all'oscuro dei processi che li ha condotti a determinati trattamenti o farmaci. Sarebbe, quindi, opportuno per determinate scelte, coinvolgere, anche, i "portatori di interesse". Ed infine è l'etica, secondo il mio parere, a dover governare le analisi economiche che portano nuove tecnologie e rinnovate speranze per i pazienti.

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

I tempi medici sono in rapida evoluzione, forse lo sono sempre stati, mai però come in questo periodo le scoperte terapeutiche appaiono succedersi con una velocità poco ipotizzabile sino a pochi anni fa. Esse riguardano principalmente le malattie rare, e questo non casualmente. Sia negli Stati Uniti che in Europa sono state predisposte e offerte regolamentazioni specifiche al fine di incrementare la ricerca su malattie che rischiavano di restare orfane della possibilità di una cura farmacologica. Maggior velocità nella valutazione dei dati dei clinical trial, corsia preferenziale nella registrazione dei farmaci, riconoscimento di un valore significativo del farmaco innovativo; sono questi i fattori che hanno facilitato lo sviluppo ed il progredire della ricerca sulle malattie rare.

Anche l'Italia si è mossa in questa direzione ed il Piano Nazionale Malattie Rare include tra le priorità la necessità di promuovere il trasferimento dei risultati delle ricerche dai luoghi di sperimentazione clinica a quelli dell'assistenza, semplificando le procedure e prevedendo il supporto necessario affinché in Italia aumentino le sperimentazioni di fase I (sia sul paziente che sul volontario sano) (*Atto Camera, allegato al bollettino in Commissione XII-Affari Sociali- 5-00736*).

La Fibrosi Cistica in Italia sta vivendo appieno questo processo, con farmaci innovativi già approvati, alcuni in fase di valutazione e molti altri (anche di fase I) che fanno ipotizzare numerose nuove prospettive nella terapia di base della malattia. Il livello dei costi di queste nuove terapie è già noto per alcune ed ipotizzabile per altre in arrivo, ed il dibattito si è aperto sulla sostenibilità della spesa sanitaria.

A questo punto esiste spazio per una discussione di valore del problema (sistema) o si tratta in realtà solo di prendere atto di una banale questione di contrattazione dei costi? Quale è il senso di incitare alla ricerca ed alla sperimentazione di nuovi farmaci potenzialmente in grado di modificare il corso di una malattia per poi accorgersi che non si è in grado di sostenerne il costo economico? E se fosse invece una questione di tempo? Il progredire della ricerca medica ha bisogno del tempo dei pazienti? Quale altra ragione insita nel rendere ostacolata e posticipata la possibilità di usufruire dei nuovi ritrovati farmacologici se non guadagnare del tempo? E il tempo guadagnato a cosa serve? Ad una contrattazione migliore?

Lo sconcerto ora è il pericolo di perdere tempo e qualità di vita dei pazienti, conseguenza diretta del ritardo o addirittura dell'impossibilità dell'accessibilità del farmaco. Ricerca medica e malattia percorrono tempi differenti. A volte rischiando di non incontrarsi nel tempo più utile per il paziente. La malattia ha tempi umani che la ricerca ha cercato di sottoporre ai tempi peculiari e imprescindibili delle leggi del mercato. A volte li accelera, altre volte, come in questo caso, li allunga.

Vero è che la malattia continua a sfidare ogni giorno la medicina con le sue variazioni e interruzioni e la medicina instancabile risponde. Lo scopo: guarire in tempo. I farmaci individuati dalla ricerca dovrebbero essere allora il mezzo per perseguire questo fine pratico. Il problema ora non è la mancanza del rimedio, è la sua accessibilità. Questo sposta l'attenzione dalla malattia al diritto inviolabile di essere informati e curati da chi arriva a conoscere la nostra possibilità di cura e guarigione.

La prima malattia è la non umanità. Farne ricadere la responsabilità su di un solo attore appare limitativo.



**Maria Cristina Lucanto, medico, Messina
(lucanto@unime.it)**

“Elisabetta, cosa pensi delle nuove terapie?”

“Credo sia arrivato il mio momento; la mia vita sta cambiando; la fine della mia sofferenza, la possibilità di un dopo... di un progetto”. Elisabetta ha appena compiuto 18 anni; è brillante; una musicista; eccellente studentessa; una leader. Finalmente ha un progetto. Elisabetta però ha un FEV1 di 60%.

Giovanni, padre di Elisabetta, crede che alla sua bambina non può essere negata la possibilità di un trattamento. Lui, un ingegnere, stranamente con sua figlia non guarda più al valore assoluto dei numeri, oramai si concentra sul valore relativo.

Non ho trovato altre parole per introdurre i miei pensieri se non quelle raccontate da una giovane donna - affetta da fibrosi cistica identificata da qualche mese con un'altra etichetta e cioè omozigote F508del - e dal suo papà.

Dall'annuncio (proprio nel significato biblico di “compimento delle promesse e delle preparazioni”) di un trattamento correttivo del difetto genetico e durante tutto il percorso che va dall'approvazione alla prescrizione (ovviamente con modalità diverse per il momento) dei due farmaci “orfani” in atto presenti sul mercato, è accaduta una rivoluzione sociale. Comune denominatore il denaro. Spreco fino ad oggi a causa di politiche sanitarie tra le più diverse e sensate se viste nell'attualità dei momenti storici, ma incoerenti se valutate con il grandangolo del tempo. Siamo alla resa dei conti? Non saprei.

Da un lato ci sono loro, le famiglie, con cui siamo cresciuti, professionalmente ma anche emotivamente, a cui bisognerà dire che se il farmaco non è efficace in un tempo X questo sarà sospeso. L'attenzione è concentrata sull'associazione modulatore-potenziatore per cui è prevista una spesa “pro/ Elisabetta” che va da 500 a 2 milioni di euro per anno di vita guadagnato riferito alla qualità di vita!!! Potremmo chiedere a Giovanni, il papà di Elisabetta, cosa ne pensa (divario tra utenti e istituzioni).

Dall'altro lato c'è il sistema sanitario. Perché, ovviamente, se avessimo un sistema sanitario senza limiti di risorse a nessuno verrebbe in mente di negare un trattamento medico specifico ad Elisabetta seppure gli studi fino a questo momento non ne abbiano dimostrato l'assoluta efficacia - ancora ritorna il concetto di assoluto e relativo -. Ma il follow up è ancora troppo breve.

D'altro canto se negli Stati Uniti, paese che non ha un sistema sanitario pubblico, il farmaco è già disponibile per tutti gli omozigoti F508del, è probabile che il motivo sia non solo nell'entità ma nelle differenti destinazioni e fonti delle risorse.

Per fronteggiare i problemi della FC nel 2035 e cercando la soluzione dovremmo investire da una parte per interventi sempre più precoci sullo screening del portatore e sulle donazioni d'organo per le persone con una evoluzione di malattia non arrestata, dall'altra sui trattamenti innovativi mettendo in atto ciò che suggerisce Chin e cioè la collaborazione attiva tra comunità scientifica, organi governativi e industrie farmaceutiche. In un articolo di qualche settimana fa pubblicato su *N Engl J Med* (2015; 373:1799-1801) Chin individua tre punti essenziali nella soluzione del problema dell'accessibilità alle cure per tutti, raccomandando: una collaborazione stretta tra industrie farmaceutiche, organi governativi, società scientifiche, portatori di interesse e

pazienti; una partecipazione attiva della comunità scientifica attraverso la collaborazione dei Centri di ricerca; una maggiore responsabilizzazione e consapevolezza dei medici e pazienti nella scelta degli strumenti per definire l'efficacia dei trattamenti, con esiti centrati sul paziente, venendo incontro ai loro bisogni invece nel contesto di cure di alta qualità ma sostenibili.

Quale modalità, quale intervento può permetterci di affrontare con successo quest'ultimo punto? All'ultimo Congresso della SIFC le parole del rappresentante dell'AIFA sono state chiare. L'EMA è responsabile della “... valutazione scientifica delle domande finalizzate ad ottenere l'autorizzazione europea di immissione in commercio per i medicinali...”, mentre l'AIFA rientra nella negoziazione della rimborsabilità, quindi a cose fatte. L'EMA quindi basa le sue decisioni sulle prove di efficacia che forniamo noi. Ecco la nostra responsabilità. Le pubblicazioni scientifiche da una parte e le commissioni tecniche dall'altra portano all'approvazione dell'uso dei farmaci.

L'introduzione di un sistema di monitoraggio attraverso i MEA o Managed Entry Agreements (“... accordi di accesso condizionato al mercato per farmaci innovativi e/o ad alto costo che consentono di mettere a disposizione nuovi trattamenti per i pazienti, pur nell'incertezza data dalla mancanza di informazioni su benefici terapeutici o costi effettivi ...”) e di registri di monitoraggio, diventa un valido strumento con cui le Autorità regolatorie rispondono alla sfida di poter utilizzare risorse sempre più limitate a fronte di un continuo aumento dei costi delle nuove terapie. È vero che i registri di monitoraggio sono un supporto a tali progetti, seppure la modalità di compilazione e i dati richiesti sono spesso poco pratici per l'attività clinica; sono una risposta tecnica alle nostre esigenze ma strumenti non ancora efficaci. Nell'ipotesi di sistemi di rimborso condizionato ritorna la nostra responsabilità con la partecipazione/conduzione di studi pre- e post-marketing i cui dati siano inconfutabili.

È da chiedersi in quante occasioni sono stati ritenuti non validi risultati di trial clinici in seguito ai quali, tuttavia, sono stati approvati farmaci ad elevato costo la cui efficacia è alquanto discussa.

Negli Stati Uniti, a partire dal 2000, sono stati approvati oltre 500 farmaci innovativi e la sostenibilità del sistema è stata legata ad una semplice formula economica e cioè approvazione da parte della FDA di un nuovo farmaco e automatico ingresso nel mercato in competizione con i generici che altre compagnie farmaceutiche hanno inserito nella stessa classe terapeutica. In tal modo il paziente può scegliere farmaci a più basso prezzo. Gli Stati Uniti hanno reso efficiente l'uso dei generici rispetto ad altri paesi e quasi il 90% delle prescrizioni di farmaci sono costituiti da questi con un miglioramento ulteriore atteso con l'immissione dei biosimilari. Questo tipo di ricerca e sviluppo ha consentito agli US di fornire le nuove terapie a tutti e di superare le tradizionali grandi potenze farmaceutiche della Germania e della Svizzera che hanno istituito sistemi di controllo dei prezzi ma limitando la scelta dei pazienti. In Italia è avvenuto questo con i farmaci biosimilari ma dopo 10 anni dalla loro introduzione sul mercato. Questa la nostra regola. Basterebbe una semplice modifica legislativa? Troppo semplice in un sistema di interessi complessi?

Le risposte potrebbero evitare il diniego all'accesso al trattamento per Elisabetta?

Federico Alghisi, medico, Roma
(federico.alghisi@opbg.net)

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato a maggio 2015 la nuova lista di farmaci essenziali che include, tra gli altri, trattamenti innovativi per l'epatite C, medicinali per la cura dei tumori (tra cui il cancro al seno e la leucemia) e prodotti per la tubercolosi, patologie che rientrano tra le principali cause di malattia e morte in tutto il mondo. La disponibilità della lista dei farmaci essenziali per i vari Paesi e istituzioni dovrebbe promuovere una riduzione del loro prezzo e favorire l'accessibilità alle cure migliori per tutti coloro che ne hanno bisogno. L'argomento interessa molto la comunità della fibrosi cistica (FC) dopo l'avvento negli ultimi anni di terapie personalizzate (potenziatori e correttori) in grado di modulare la funzione del gene CFTR. In particolare è stato chiaramente dimostrato come il potenziatore ivacaftor sia in grado di correggere il difetto genetico nei pazienti portatori di una mutazione di gating, presente in un piccola percentuale (circa il 5%) della popolazione FC, determinando un significativo miglioramento di importanti outcomes clinici quali la funzione polmonare e lo stato nutrizionale, la riduzione delle riacutizzazioni infettive, della necessità di antibioticoterapia per via endovenosa (ev) e delle ospedalizzazioni, oltre alla negativizzazione del test del sudore; tali risultati si mantengono inalterati per almeno 3 anni di osservazione.

Una combinazione di potenziatore e correttore (ORKAMBI) è stata studiata ed è in via di approvazione definitiva per il trattamento dei pazienti omozigoti per la mutazione F508del, che riguarda una quota più consistente di pazienti FC (circa il 50%): i risultati dello studio con questa combinazione hanno confermato una riduzione delle riacutizzazioni infettive polmonari e della conseguente necessità di antibiotici ev e delle ospedalizzazioni; i risultati non sono stati altrettanto significativi per ciò che riguarda gli altri outcomes considerati (solo un lieve incremento della funzione respiratoria e mancata negativizzazione del test del sudore). Questi farmaci hanno un costo molto elevato (oltre 200.000 euro/anno per paziente), la loro efficacia a lungo termine (oltre i 3 anni) non è stata ancora determinata e al momento queste terapie costituiscono un'ulteriore aggiunta ai farmaci già presenti nella pratica clinica, alcuni dei quali molto costosi. In fibrosi cistica inoltre, il prezzo elevato è ulteriormente determinato da un rapporto costo/beneficio sfavorevole vista la piccola proporzione di pazienti a cui si rivolge e dalla mancanza attuale di farmaci competitivi (attualmente una sola casa farmaceutica produttrice).

Nell'editoriale di V. Bertelé e S. Garattini del M. Negri di Milano, pubblicato recentemente, viene sottolineato come un rapporto costo/beneficio sia sfavorevole anche per altre realtà riguardanti patologie molto più frequenti della fibrosi cistica (ad esempio i tumori). In particolare, viene evidenziato come molti farmaci compresi nella lista OMS abbiano prezzi difficilmente sostenibili anche per i paesi più ricchi, ad economia avanzata. La prima conseguenza di ciò è rappresentata dal fatto che queste molecole, a causa del loro costo elevato, non siano più accessibili a tutti ma solo a sottogruppi ristretti della popolazione che dovrebbe beneficiarne. L'accessibilità alle cure è una condizione strettamente connessa con il costo dei farmaci. Il prezzo rappresenta pertanto l'obiettivo prioritario di qualsiasi politica che voglia

rendere davvero accessibili i farmaci oggi ritenuti essenziali.

Le istituzioni dei vari paesi si trovano a dover negoziare il prezzo dei farmaci con le case farmaceutiche utilizzando politiche differenti (ad esempio in Inghilterra il *Patient Access Scheme*, in Italia l'AIFA ha adottato il *payments by results*). Nell'editoriale viene sottolineato come le politiche attuali non rappresentino una soluzione efficace al problema dato che i costi dei farmaci rimangono comunque elevati e insostenibili per garantire l'accessibilità al farmaco per tutti. Gli autori indicano le strade alternative da percorrere per favorire il processo di un profondo ridimensionamento dei costi. Da un lato la necessità di trasparenza sui costi di produzione dei farmaci e sui bilanci delle aziende; dall'altro un invito all'OMS a far rispettare e applicare quanto riportato nel paragrafo 14 della dichiarazione di Doha del 2001 e cioè il dovere di tutelare la salute pubblica e promuovere l'accesso ai farmaci per tutti. In particolare, qualsiasi farmaco con provata efficacia in termini di maggiore sopravvivenza e/o migliore qualità di vita dovrebbe essere reso disponibile a un prezzo sostenibile. Inoltre, maggiore è il beneficio di una data medicina e/o la prevalenza della malattia che essa cura, maggiore è la necessità di assicurare responsabilmente quel beneficio a un prezzo accessibile. Ogni nazione dovrebbe tenere conto di ciò nel proprio sistema sanitario, in particolare nella negoziazione dei prezzi dei farmaci. La conclusione dell'editoriale è molto altisonante, in quanto sottolinea come lasciar morire delle persone perché il prezzo dei trattamenti disponibili non è sostenibile è da considerarsi un crimine contro l'umanità. Da un punto di vista etico non si può non essere d'accordo con quanto riportato nell'editoriale. I farmaci, proprio perché ritenuti essenziali, devono essere accessibili, non appena disponibili, per tutti coloro che ne hanno diritto, senza restrizioni. Quale sia la strategia ottimale per il raggiungimento del miglior rapporto costo/beneficio possibile non è facile da stabilire e non può essere determinata da una sola delle parti in causa (clinici, ricercatori, case farmaceutiche, sistema sanitario nazionale) ma deve essere un percorso politico condiviso tra le varie istituzioni. È una responsabilità per la comunità scientifica, o chi la rappresenta, lavorare insieme con le case farmaceutiche e gli enti regolatori del sistema sanitario nazionale al fine di rendere accessibile la medicina personalizzata e gli altri farmaci essenziali. Dovere ancora più importante della società scientifica è quello di verificare la reale efficacia, e quindi la necessità di un farmaco attraverso gli studi clinici e l'analisi critica dei risultati. Da ciò potrebbe emergere un vantaggio non solo clinico ma anche economico. In Fibrosi Cistica l'ivacaftor è un farmaco di provata efficacia e come tale andrebbe inserito nella lista dei farmaci essenziali; il suo utilizzo potrebbe ridurre i costi dell'assistenza sanitaria a lungo termine dato il suo impatto positivo nella riduzione delle ospedalizzazioni e delle terapie antibiotiche ev, ed è inoltre ipotizzabile che con il miglioramento delle condizioni cliniche venga a ridursi la necessità di somministrare altri farmaci molto costosi, quali ad esempio gli antibiotici per via inalatoria. Un altro fattore favorevole è rappresentato dalla formulazione in compresse, ideale per migliorare l'aderenza dei pazienti già sottoposti ad un notevole carico terapeutico. L'ORKAMBI, a dispetto del costo elevato, non mostra la stessa efficacia e lascia aperto un importante dibattito nella comunità FC sulla sua sostenibilità, considerando anche la percentuale significativamente più alta di pazienti che ne avrebbero diritto ed il fatto che è già in corso una sperimentazione



con un nuovo correttore che si preannuncia più efficace del suo predecessore. È auspicabile che con il crescente interesse delle case farmaceutiche vengano scoperte nuove molecole modulatorie della proteina CFTR, magari ancora più efficaci, e che i prezzi si riducano significativamente grazie alla disponibilità di farmaci alternativi. La società scientifica ha il delicato e fondamentale ruolo di stabilire le priorità e giustificare gli investimenti tramite l'utilizzo e l'analisi dei trials clinici; ciò costituisce le fondamenta per poter negoziare a livello politico i farmaci su cui investire ed i giusti costi da sostenere. Solidità delle società scientifiche, trasparenza delle case farmaceutiche ed applicazione dei diritti di ogni malato sono i requisiti necessari per garantire l'accessibilità alle cure migliori disponibili per tutti i pazienti.

Riferimenti bibliografici

- Bertelé V, Garattini S. *Farmaci inaccessibili? Crimini contro l'umanità*. R&P 2015;31:147-8
- Bilton D. *Personalised medicine in cystic fibrosis must be made affordable*. Paediatric Respiratory Reviews 2014;15S: 6-7
- Balfour-Lynn IM. *Personalised medicine in cystic fibrosis is unaffordable*. Paediatric Respiratory Reviews 2014;15S: 2-5
- Chin WW. *A Delicate Balance — Pharmaceutical Innovation and Access*. N Engl J Med 2015;373: 1799-1801

Alessandra De Alessandri, medico, Genova
(alessandradealessandri@gaslini.org)

Per noi medici che quotidianamente “lottiamo” contro la Fibrosi Cistica e che abbiamo con i nostri pazienti un legame duraturo ed emotivamente forte per le caratteristiche di connatalità e cronicità di questa malattia è questo un momento di grande entusiasmo e incredibili aspettative. Per la prima volta nella storia della Fibrosi Cistica la ricerca di base e le sperimentazioni cliniche hanno messo a punto farmaci in grado di correggere il difetto di base e quindi potenzialmente di guarire i nostri malati. Si tratta di una svolta epocale in quanto fino ad oggi il nostro intervento terapeutico si basava su strumenti farmacologici sempre più efficaci ma sostanzialmente solo sintomatici. Essendo la Fibrosi Cistica una malattia che benché caratterizzata da un'alta variabilità di espressione clinica compromette molto seriamente la durata e la qualità della vita dei nostri pazienti il traguardo è davvero entusiasmante e fino a pochi anni fa non immaginabile.

Ricordo la forte emozione che ho provato di fronte alla prima confezione di Kalideco. Dunque era vero! Quella semplice scatola di compresse apparentemente simile alle migliaia di farmaci già in commercio rappresentava in realtà una svolta storica e avrebbe potuto sostituire con risultati molto migliori le decine di farmaci, la FKT respiratoria, le terapie nutrizionali e il trapianto di polmoni che caratterizzano il percorso terapeutico dei nostri pazienti fino ad oggi. Questo nuovo farmaco rivoluzionario oltretutto rappresenta solo il capostipite di una serie di molecole e associazioni di molecole che ci potrebbero permettere in un futuro molto breve di trattare tutte o la maggior parte delle forme genetiche di Fibrosi Cistica.

Purtroppo l'entusiasmo e l'emozione di questi risultati è affievolito e condizionato da una questione prettamente economica. Il prezzo che i pazienti o i sistemi assicurativi o i

sistemi sanitari nazionali a seconda delle varie realtà nazionali devono pagare per ottenere i nuovi farmaci per la cura della Fibrosi Cistica è semplicemente folle. Si tratta di 200-250 mila euro a paziente all'anno, continuamente, per tutta la vita. Una “questione di soldi” che è entrata prepotentemente nella discussione scientifica, nella valutazione dell'efficacia clinica e nella decisione sulle indicazioni migliori possibili di tali farmaci. Una “questione di soldi” che rischia di entrare prepotentemente anche nel rapporto di fiducia e di reciproca alleanza tra medici e pazienti.

Il problema della sostenibilità delle nuove terapie per la Fibrosi Cistica si associa a quello relativo ai nuovi farmaci per l'epatite C e solleva un problema emergente e globale di malsanità che è l'inaccessibilità alle cure. Siamo abituati a pensare e ahimè ad accettare la non accessibilità alle cure nei paesi in via di sviluppo. Ritengo però che il problema più recente dell'impossibilità di curare i pazienti HIV in Africa con conseguenze drammatiche sulla prognosi e sulla diffusione dell'infezione a causa di brevetti che mantengono il costo dei farmaci molto alto quando la loro produzione avrebbe costi accessibili sia difficile da ignorare.

Ma oggi il problema di non accessibilità a cure efficaci per malattie gravi riguarda tutti, anche i paesi più sviluppati e se non affrontato sembra destinato a coinvolgere sempre più malati e malattie. Si tratta di farmaci salvavita, inaccessibili ai paesi poveri ma anche di farmaci salvavita inaccessibili a malati nei paesi occidentali con un drastico ridimensionamento dell'assistenza sanitaria.

La soluzione non è semplice perché sono coinvolti aspetti commerciali, etici, sanitari, politici. Si tratta inoltre di una questione globale che coinvolge grandi multinazionali del farmaco e i governi di molti paesi.

Condivido pienamente le opinioni espresse nell'editoriale di Vittorio Bertelé e Silvio Garattini. Sono necessarie iniziative valide ed efficaci per rendere l'accesso ai farmaci essenziali davvero possibile per tutti i pazienti che ne possono trarre beneficio senza dover effettuare delle discriminazioni in base a valutazioni di costo-efficacia. Tale obiettivo lo si può raggiungere solo attraverso una politica che agisca sul prezzo di questi farmaci.

Credo sia un errore limitarsi a considerare le multinazionali del farmaco come i “cattivi” e credo che gli artefici di un vero cambiamento dovrebbero essere i governi occidentali e le loro istituzioni, che, se distratti o inefficaci, lasciano il campo libero agli interessi dei produttori privati. Molte realtà quali l'OMS, le società scientifiche, le associazioni dei malati, le Ong coinvolte nell'assistenza sanitaria hanno il compito di pretendere e collaborare a questo cambiamento.

In merito ai nuovi farmaci per la Fibrosi Cistica mi auguro che tutti i malati possano essere trattati a breve e in futuro con tutte le terapie che dimostrino di poter migliorare la prognosi, la sopravvivenza e la qualità della vita di queste persone. Questo traguardo è immaginabile ovviamente solo con un ridimensionamento drastico dei costi che deve essere ottenuto con una trattativa seria e globale. Mi auguro che la decisione su chi trattare e su come utilizzare i nuovi farmaci non debba essere condizionata da aspetti economici ma esclusivamente da motivazioni cliniche e scientifiche, le uniche accettabili dalla nostra coscienza di medici e le uniche accettabili in un rapporto di alleanza terapeutica con i nostri pazienti.

Ermanno Baldo, medico, Rovereto
(ermanno.baldo@apss.tn.it)

Testo diretto e tagliente quello che ci è stato proposto di V. Bertele e S. Garattini. Il titolo definisce il problema: “farmaci inaccessibili” e riassume il giudizio: “crimini contro l’umanità”. L’assunto è chiaro fin dalle prime righe: “il prezzo deve essere l’obiettivo prioritario di qualunque politica che voglia rendere davvero accessibili i farmaci oggi ritenuti essenziali”.

Posto così il problema, vengono liquidati come poco più che inutili tutti gli strumenti che “possono solo ridurre i prezzi, che invece devono essere profondamente ridisegnati”. Dalla lista dei farmaci essenziali, definita dall’OMS, passando per la dichiarazione di Doha del 2001, che raccomandava di proteggere la salute pubblica, promuovendo l’accesso ai farmaci per tutti, si arriva rapidamente alla proposta di non riconoscere la protezione dei brevetti sui farmaci essenziali, per rendere disponibile ad un prezzo sostenibile “qualsiasi farmaco con provata efficacia in termini di maggiore sopravvivenza e/o migliore qualità di vita”. Le indicazioni e le motivazioni sono chiare e rendono questa proposta coerente e accattivante nella sua formulazione, seppure non del tutto convincente in questa forma semplificata.

Dovremmo infatti riferirci oltre che all’enunciazione del principio morale anche ad elementi attuativi, per completarla, facendo riferimento alla risoluzione adottata nel 2013 dalla World Health Assembly, che in seno all’OMS invitava gli stati membri “a promuovere un’azione coordinata nella ricerca dei farmaci. A definire le relative priorità in base ai bisogni sanitari e a individuare i meccanismi per il finanziamento comune”. Servirebbero quindi azioni concrete in grado di rendere i dati della ricerca “open access” e i prodotti liberi dalla protezione dei brevetti. E’ questa la proposta che ha avuto anche il sostegno di un premio Nobel dell’economia Joseph Stiglitz, che ha sottolineato come il sistema dei brevetti possa essere “molto inefficiente” se impedisce il libero utilizzo delle conoscenze, capace di promuovere l’innovazione anche nella produzione dei farmaci. Credo che a tutto questo faccia riferimento anche lo scritto di Bertele e Garattini e che questa strada possa essere esplorata, anche se il maggior limite di questa proposta potrebbe annidarsi proprio nella sua forza evocativa, nella illusione che una decisione tecnico-politica possa da sola cambiare i termini del problema e delle difficoltà che abbiamo davanti.

Nel mondo della Fibrosi Cistica, ad esempio, mi pare invece molto forte la consapevolezza che sia necessario mettere in campo anche strumenti di valutazione clinica per i nuovi farmaci e per la valutazione del loro impatto sulla vita e sulla qualità di vita dei Pazienti, e strumenti di partecipazione con il coinvolgimento delle Associazioni dei Pazienti in un lavoro di valutazione e di discernimento che presenta ad oggi grandi difficoltà anche solo di definizione. Ancora una volta ci dovrà guidare l’uso sperimentato delle capacità di innovazione metodologica nella valutazione e nell’uso dell’innovazione tecnologica da cui pure ci aspettiamo nuove possibilità di cura. Non credo però che ci possiamo illudere che questo tragitto sia semplificabile, piuttosto dovremmo avere ben presente la complessità che ci sta davanti nell’intreccio di innovazione, sostenibilità, politiche occupazionali ed industriali e promozione della ricerca. Un recente articolo su *Quotidiano Sanità*, che ha per titolo “Il prezzo dei farmaci tra etica e legge di mercato”, si conclude con un auspicio

che questa complessità vorrebbe declinare: “se è vero, come sappiamo bene, che il futuro della farmaceutica è quello dell’innovazione sempre più spinta verso farmaci specialistici mirati e costosi, occorre allora individuare una via sostenibile per garantire a tutti i cittadini la tutela della salute e il diritto alle cure. Un impegno che deve riguardare tutte le istituzioni in primis, ma anche le aziende produttrici”. Ed ancora Vittorio A. Sironi sull’*Avvenire* conclude un’editoriale dal titolo “Farmaci efficaci ma costosi. Questione tra etica e salute” con alcuni suggerimenti più concreti: “fornire dati precisi sulle modalità con cui l’industria determina il costo di un nuovo farmaco e rendere trasparente il processo di contrattazione del prezzo tra fabbricante ed acquirente possono costituire due passaggi importanti verso la ricerca di un equilibrio che salvaguardi i legittimi diritti (commerciali e di mercato) dell’industria e le altrettanto giuste aspettative (sanitarie ed economiche) del pubblico. Dai principi alla concertazione, mi pare si possa dire, ci sia molto spazio per tutti gli attori, e sono tanti, che possono contribuire a risolvere problemi complessi che in questa forma ma anche con queste potenzialità non avevamo mai incontrato e che sono frutto di questo tempo di mezzo che ci fa intravedere il futuro senza i sentieri per raggiungerlo.

Graziella Borgo, Vicedirettore della Direzione Scientifica della Fondazione Italiana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica, Verona
(borgo.graziella@gmail.com)

L’articolo di Bertelè e Garattini è uno di quelli che fa sognare: c’è dentro tutta la forza di principi etici inoppugnabili, la visione di un sistema sanitario dotato di universalità, gratuità, solidarietà. C’è il mettere al centro del problema un “obbligo morale” e una conclusione forte che è l’idea di un’opinione pubblica capace di identificare come “comportamento non etico, perpetrato in spregio ai diritti umani, non solo quelli dei pazienti” tutto quello che viene attuato in deroga a questo principio.

L’ho letto e dopo la prima emozione mi sono chiesta: utopia o realtà percorribile? Ho passato in rassegna i problemi del quotidiano e la realtà che li sottende. I trial clinici che hanno portato alla commercializzazione negli USA di Orkambi hanno dato risultati con uno spettro di risposta ancora tutto da analizzare e da capire nella sua variabilità. Ma i malati che aspettano pensano che poca risposta è sempre meglio di nessuna risposta. Quindi possiamo già immaginarli a contare i giorni che mancano allo sbarco in Italia di questa nuova molecola, come pure all’approvazione da parte di AIFA di un pannello più ampio d’indicazioni per il Kalydeco. E i comunicati di Vertex, l’azienda che in base alla regolamentazione vigente su questo tipo di farmaci, avrà per dieci anni il monopolio di un mercato planetario, si susseguono incessanti. Come medico sarei felice di interpretarli come vittoriosi bollettini di guerra, la guerra contro la fibrosi cistica.

Come cittadino il fatto che un’azienda farmaceutica possa imporre prezzi da capogiro facendosi forte di questo monopolio mi sembra una triste conseguenza della realtà socioeconomica di cui faccio parte, e mi viene da usare la stigmatizzazione etica delle parole di Garattini. Ma voglio porre un’osservazione che mi deriva dal fatto di lavorare all’interno della Fondazione Ricerca FC: la grande assente al tavolo delle trattative che AIFA condurrà con Vertex è



la ricerca scientifica italiana, abbandonata dai vari governi, a prescindere dal loro colore politico. Questa assenza, così come probabilmente l'individualismo dei nostri imprenditori, hanno contribuito alla mancanza di una grande "nazionale farmaceutica" di dimensioni adatte a sostenere il mutare delle necessità terapeutiche. Occorrerebbero spirito d'innovazione, volontà da parte di aziende medie e minori per fondere le risorse, attenzione a raccogliere quanto gruppi di ricerca accademici e organizzazioni no profit come FFC stanno producendo, tessendo una rete in grado di proporre scoperte e partecipare allo sviluppo. E sottolineo ancora l'importanza della ricerca scientifica per dire che l'unico modo che ha un sistema sanitario come il nostro per frenare l'incremento dei costi è quello di ancorarsi sempre di più al dato scientifico.

A fare da ponte fra due principi universali, da un lato il diritto di tutti i malati alle cure e dall'altro l'equità-razionalità della distribuzione delle risorse, deve collocarsene un terzo che è quello dell'evidenza scientifica. Per questo trovo importante che i medici del mondo FC italiano si siano attivati e abbiano scambiato analisi e valutazioni delle evidenze prodotte dai trial clinici, a prescindere da pareri di organi illustri come FDA. E' giusto porsi il problema della solidità dei risultati raggiunti, della correttezza del metodo, delle domande a cui non sono state date risposte, in particolare per quanto riguarda gli outcomes clinici indicativi del successo delle terapie. Ci sono molti aspetti che meriterebbero ancora ricerca: è legittimo di fronte al farmaco salvavita saltare alcune tappe, ma se questi salti diventano prassi metodologica non siamo più sicuri che il percorso dia risultati robusti. Per questo trovo fondamentale che, oltre agli outcomes clinici, la ricerca identifichi il più rapidamente possibile marcatori biologici in grado di predire e monitorare l'effetto del farmaco. In definitiva abbiamo bisogno di strumenti che forniscano evidenze scientifiche.

E se gli strumenti per ottenere evidenze certe ancora non ci sono, intanto che si fa? Con quale valore economico va immesso nel mercato italiano questo farmaco? AIFA dispone di un'importante risorsa, i Registri di Monitoraggio. Mediante questi registri, già attivi per molti farmaci in campo oncologico, AIFA potrebbe introdurre il principio del "payment by results". Ogni trattamento, a partire da un prezzo nominale fisso, ha un diverso regime di rimborso da parte del SSN a seconda del diverso effetto che produce, misurato nel tempo e nella vita quotidiana del malato. In un modello ideale di funzionamento di questi registri, di cui oso solo immaginare la complessità amministrativa, attraverso l'osservazione dell'andamento clinico potrebbero essere riconosciuti i malati "responders" dai "non responders", e il SSN fornirebbe copertura economica solo per i "responders". Anche questo lo interpreto come un tentativo di ancorare a evidenze, in questo caso raccolte sul campo, la somministrazione e la fornitura del farmaco, in attesa che la ricerca FC approdi a maggiori certezze.

**Franco Berti, Presidente della LIFC-Toscana
(presidente@toscanafc.it)**

Marco, un bambino di 8 anni, è morto a scuola per un improvviso shock anafilattico legato alla sua malattia. Aveva sul banco il farmaco salvavita, ma il personale scolastico, per contratto, non era tenuto a usarlo.

Come reagireste a una notizia del genere? E' la classica situazione in cui la norma, le regole, prevalgono sul buon senso e soprattutto sul 'sentire' di ognuno di noi.

E se una barca lancia una richiesta di soccorso durante una tempesta che sta per farla affondare, non ci aspettiamo che si mobilitino uomini e mezzi, aerei, elicotteri, navi pur di salvare l'equipaggio? Nessuno fa una questione di costi, che pure sarebbero elevatissimi. Cosa ha a che vedere tutto questo con il costo dei farmaci, direte voi?

Ha a che vedere perché siamo prontissimi, quando siamo coinvolti nelle nostre emozioni, a reagire alle emergenze, ma se l'evento è diluito nel tempo non siamo più così determinati a intervenire.

Ad esempio se Marco, che ha sempre 8 anni e va a scuola, ha bisogno di farmaci per poter sopravvivere non a un'emergenza ma alle complicità di una malattia, già i contorni si sfumano. Se poi questi farmaci gli potrebbero consentire di vivere 20 anni in più e arrivare ai sessanta invece che ai quaranta, è così lontana da noi la percezione di un'emergenza che non è un problema del quale preoccuparci.

Ma sempre di Marco si tratta e della sua vita o della sua morte.

In queste situazioni è per noi facile razionalizzare, spostare il problema nel campo delle norme, delle regole, delle istituzioni e non dell'etica, della solidarietà. D'altra parte le norme, le regole, le istituzioni sono fatte da persone con il loro sentire, le loro emozioni. E qui, mancando l'emergenza e di conseguenza l'emozione, è facile non fare per Marco tutto quello che la scienza ci mette a disposizione, ci si stringe nelle spalle e ci si sente anche a posto con la coscienza!

E allora, di fronte a nuovi farmaci dal prezzo elevatissimo, che fare?

Pretendere che le case farmaceutiche modifichino la loro politica dei prezzi appare velleitario, in un mondo dominato dalla finanza. Gli investitori pretendono un premio per il rischio quando mettono i loro soldi in un'impresa. Se questo premio non c'è, rivolgono semplicemente le loro attenzioni altrove (tradotto le case farmaceutiche chiuderebbero, non trovando finanziatori/soci). Inoltre spesso i bilanci riflettono linee di ricerca non arrivate a risultati soddisfacenti e decine di milioni spesi in tentativi che avevano tutti i presupposti per approdare a farmaci innovativi e utili ma che si sono rivelati dei binari morti. Non ha senso quindi andare a vedere qual è il costo di produzione del singolo prodotto che ce la fa ad arrivare sul mercato. Nel suo prezzo sono incorporati anche i costi della ricerca che lo ha reso possibile e di tutti quelli che invece sono falliti.

E' evidente che quando un farmaco arriva sul mercato è interesse della casa farmaceutica riprendere al più presto questi costi e, raggiunto il punto di pareggio, cominciare a guadagnare prima di investire nuovamente in altri progetti. Se il prezzo proposto è troppo alto non riuscirà a venderlo, o almeno nella quantità auspicata. Se troppo basso, i profitti tarderanno ad arrivare e il rischio è che qualche altro farmaco magari migliore arrivi sul mercato mettendo fuori gioco il loro prodotto. La determinazione del prezzo nasce quindi da una contrattazione per la quale il prezzo trova una sua dimensione 'naturale', dove il produttore spinge perché sia il più alto possibile e il consumatore perché sia il più basso possibile.

In questo momento farmaci come il Kalydeco hanno trovato un loro prezzo che esprime questo equilibrio. Alto,

sicuramente, ma tollerabile per il servizio sanitario per lo scarsissimo numero di pazienti coinvolti. Sono certo che se i numeri fossero stati molto maggiori i prezzi sarebbero stati più bassi.

Possiamo agire su questi meccanismi, possiamo pretendere che i governi cambino questa situazione? Ritengo con tempi lunghissimi e con scarsi risultati. Se torniamo alle considerazioni del nostro Marco, all'inizio di questo articolo, capiremo che non di emergenza o di emozioni si tratta. Sarebbe necessario un cambiamento culturale profondo, superare il predominio culturale della finanza. Spostare il primato dalla finanza alla solidarietà è un qualcosa che richiede una forte volontà delle istituzioni e un investimento mondiale sulla scuola e sulla comunicazione che richiederebbe comunque generazioni per dare i suoi frutti. E allora? Come affrontare la resistenza del sistema farmaceutico pubblico all'acquisto di farmaci il cui costo appare sproporzionato ai benefici.

Se partissimo dalla considerazione che una società in salute è una società che porta benessere, in tutti i sensi? Proviamo a immaginare la famiglia di Maria: Maria ha 25 anni e una grave malattia cronica evolutiva, un padre e una madre. La madre ha lasciato il lavoro quando Maria era piccola perché c'era bisogno di un'assistenza diversa da quella di ogni altro bambino, con terapie quotidiane, frequenti visite al Centro di cura, etc.

Oggi Maria potrebbe lavorare, ma le sue condizioni le precludono quasi tutte le offerte di lavoro e di fatto è disoccupata. In questi anni è entrato in casa un solo stipendio, i consumi sono ridotti all'osso, Maria ha richiesto farmaci anche mediamente costosi, una struttura assistenziale fatta di medici, infermieri, fisioterapisti, nutrizionisti, psicologi, un'assistente sociale, l'ospedale ha dovuto mantenere in piedi per lei e gli altri pazienti come lei stanze di ricovero, ambulatori, magari ha richiesto che la scuola le fornisse un insegnante di sostegno o che la seguisse a casa. E potrei continuare.

Quanto costa tutto questo? E quanto costa alla società il mancato aumento del PIL, la ricchezza prodotta, da parte delle tante Marie e delle loro mamme? Minori introiti fiscali, minori contributi previdenziali, minori redditi che si traducono in minori consumi e quindi minori entrate per i commercianti, per le industrie etc. (con le relative minori entrate fiscali per lo Stato).

Ma se avessimo potuto spendere 'tanto' e avere Maria che stava bene? La mamma lavorava, Maria studiava e poi lavorava, in casa entravano tre stipendi, venivano pagate imposte e contributi previdenziali, la famiglia sarebbe stata bene e avrebbe 'consumato', sarebbe stata sufficiente una piccola organizzazione sanitaria per monitorare l'evoluzione della salute di Maria ed eventualmente aggiustare la terapia.

Questo vale per la Fibrosi Cistica, ma anche ad esempio per l'epatite C e il vaccino da € 60.000 recentemente arrivato.

Allora forse renderebbe l'acquisto più tollerabile mettere a confronto il prezzo di un farmaco non rispetto ad altri farmaci, ma rispetto al 'benessere' della società e alle conseguenze economiche su vasta scala che il suo utilizzo può produrre.

Le Società Scientifiche e le Associazioni dei pazienti dovrebbero produrre uno studio in questo senso e presentarlo agli organi competenti (non solo il Ministero della Salute, ma anche quello dell'Economia), sostenendolo con forza affinché venisse preso a parametro di riferimento per la valutazione della convenienza dei farmaci più costosi.

Questa strada, seppur in salita, avrebbe una qualche possibilità di successo e in tempi ragionevoli. Certo occorre uno 'studio' ineccepibile, una convinzione e una determinazione nel portare avanti questa istanza senza pari e la capacità di aggregare forze che vanno oltre le singole patologie. Ma si può fare.

**Luca Pani, Direttore Generale dell'AIFA, Roma
(SegreteriaDirezioneGenerale@aifa.gov.it)**

Leggendo l'articolo allegato mi è venuto subito in mente l'editoriale che, nel 2014, avevo scritto per il sito istituzionale AIFA. In quell'occasione si stava affacciando sul mercato il primo nuovo farmaco per l'eradicazione dell'epatite C a un costo per il SSN insostenibile soprattutto in una realtà come quella del nostro Paese, in cui lo Stato si assume l'onere di oltre il 70% della spesa per farmaci e ambisce a rimanere universalistico e solidale nell'assistenza sanitaria.

La principale urgenza degli Stati coinvolti, e nello specifico delle Autorità regolatorie che ovviamente difendono in primo luogo i diritti umani e per primo quello di promuovere un accesso equo ai farmaci per tutti i cittadini, è stata quella di definire le strategie di prescrivibilità e rimborsabilità più idonee all'accesso tempestivo alle cure per chi ne avesse effettivo bisogno. Non a caso, in Italia la prima misura adottata è stata quella di consentire, grazie all'accordo con l'Azienda, la fornitura del farmaco in "uso compassionevole" secondo le modalità previste dal D.M. 08/05/2003 ai pazienti affetti da epatite C nei casi più urgenti. Nello specifico questo come molti altri farmaci sono stati immediatamente resi disponibili e forniti gratuitamente ai pazienti bisognosi di cure.

Questo approccio è comune a tutti i medicinali innovativi che si sono pian piano affacciati sul mercato negli anni successivi.

Ma l'argomento è terribilmente difficile da affrontare poiché sulla stessa bilancia si tenta di pesare l'interesse economico privato e l'esigenza di salute pubblica. Sicuramente esistono investitori senza scrupoli e sicuramente esisteranno ulteriori iniziative per rendere l'accesso ai farmaci essenziali possibile ad un numero maggiore di pazienti.

Del resto il caso dei nuovi farmaci anti HCV ci insegna che oggi più che mai appare imprescindibile una revisione delle regole non più adeguate rispetto alla complessità di un Sistema Sanitario Nazionale all'interno del quale la spesa farmaceutica dispone di un finanziamento carente o altamente deficitario. Quindi, sul piano ideologico quanto espresso dagli autori per i farmaci presenti nelle Liste dei Farmaci Essenziali è assolutamente condivisibile. Mi domando, tuttavia, quali siano le opzioni concretamente percorribili che non si rivelino solo delle proposte utopiche e inapplicabili.

Procedendo per punti è utile ricordare che in Italia il prezzo dei farmaci è molto più basso rispetto ad altri Paesi sia Europei che extra Europei, questo è un dato di fatto ed è dovuto principalmente alla capacità negoziale dell'Agenzia che agisce tenendo bene a mente che l'obiettivo principale è favorire l'accessibilità ai farmaci per chi ne ha reale bisogno. Partiamo quindi già da una buona base di ragionamento. In Italia esiste inoltre un particolare approccio per la definizione dei prezzi basato sull'indicazione. Tale approccio è possibile mediante l'applicazione di una procedura che si basa sul sistema dei Registri di Monitoraggio gestiti a livello nazionale



dall'AIFA. Ad esempio ai farmaci antitumorali viene assegnato un prezzo nominale fisso indipendentemente dalla loro indicazione clinica, ma sono previsti diversi regimi di *pay-back* per lo stesso farmaco, a seconda della specifica indicazione in trattamento. Ogni trattamento è considerato un successo o un fallimento in base a una misura predefinita di *outcome* e a un tempo predefinito di valutazione dei risultati. Quindi il SSN paga solo se il farmaco funziona e per i pazienti *responders* trattati nella *real life*, nel caso in cui il trattamento non abbia successo, il produttore del farmaco rimborsa il Sistema Sanitario Nazionale.

Per il resto, sebbene il concetto di brevettabilità in ambito farmaceutico si presti a critiche di ordine etico come evidenziato nell'articolo proposto alla mia attenzione, "bucare" il brevetto *tout court* significherebbe in concreto non tutelare gli investimenti effettuati nella ricerca.

E questo, visto che la ricerca farmaceutica è condotta in prevalenza dall'industria, in prospettiva si tradurrebbe in una strategia fallimentare poiché non favorirebbe la ricerca e se l'approccio prospettato dovesse essere messo in pratica si dovrebbe considerare uno sconvolgimento totale delle regole del commercio internazionale.

Le normative prevedono comunque già delle deroghe, infatti, come stabilito dai TRIPS (*Trade Related Intellectual Property Agreements*) il monopolio di un brevetto è prescindibile in casi particolari come quelli di emergenza nazionale.

Perché funzioni correttamente il mercato dovrebbe essere invece competitivo, equo e trasparente.

Andando avanti, nell'editoriale citato ci chiedevamo proprio sino a quale ricavo le aziende hanno il diritto di fissare il loro profitto.

Infatti, a fronte di prezzi molto diversi proposti in Italia e in alcuni mercati esteri, AIFA ha pubblicamente chiesto all'Azienda come si potesse giustificare tale differenza. Nel formulare delle eventuali risposte, che peraltro non abbiamo ancora ricevuto, a domande analoghe presumibilmente le Aziende dovrebbero tenere in considerazione da un lato i costi di ricerca/sviluppo sostenuti e, d'altro lato, descrivere sin dall'inizio le proprie previsioni di profitto. Ma su quali criteri si dovranno poi valutare e quantificare le quote di profitto ritenute "etiche" per un'azienda produttrice?

L'Agenzia si è soffermata anche sui potenziali conflitti di interesse con le Società Scientifiche che hanno raccomandato e raccomandano il farmaco visto che la *Oregon Health and Science University* aveva concluso che esiste un "rischio sostanziale di conflitto di interessi che influenza le raccomandazioni" in quanto 18 dei 27 componenti del gruppo coinvolti nello sviluppo delle linee guida aveva dichiarato una relazione finanziaria con l'Azienda. Questo è un tema crescente nel mondo farmaceutico che non ci sembra adeguatamente risolto. Ci sono troppe nicchie oscure ancora, con conflitti di interesse importanti tangibili o meno presenti in molte situazioni che sono arrivate alla nostra attenzione. Bisognerebbe per esempio, alla stessa stregua di quanto richiesto alle Aziende e alle Società Scientifiche redattrici delle linee guida, fare una valutazione dei conflitti di interesse degli esperti chiamati a valutare l'aggiornamento delle liste dei farmaci essenziali prodotte dall'OMS. E certo non si può dimenticare lo scandalo dei famosi consulenti dell'OMS che raccomandarono l'acquisto di milioni di dosi di vaccini per la presunta pandemia e che mise in evidenza come, appunto, l'OMS abbia anch'essa delle grosse difficoltà a

gestire il problema dei conflitti di interesse.

Come Agenzia Regolatoria Nazionale il cui obiettivo è garantire un accesso equo ai pazienti, non si può essere che concordi nel pretendere che i farmaci con provata efficacia in termini di maggiore sopravvivenza e/o migliore qualità di vita siano resi disponibili a un prezzo sostenibile. Di certo la situazione non è risolvibile mettendo alla gogna gli investitori ma proponendo soluzioni finanziarie innovative, ad esempio servirebbe poter riconoscere supplementi di durata di copertura brevettuale a fronte di prezzi iniziali più bassi (per esempio riconoscere un anno in più di copertura brevettuale per ogni 20% di sconto di prezzo iniziale) o lanciando delle "joint negotiation" con l'obiettivo di ottenere un'armonizzazione nel modo di valutare e remunerare l'innovazione a livello europeo e mondiale.

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

Il Dr. R.R. ci ha abituato a ragionare su grandi e complesse problematiche, senza perdere di vista la concretezza degli scenari; un nome (o almeno una sigla) per identificare il paziente del caso in trattazione, ci ha sempre aiutato a credere che un ragionamento etico non debba essere relegato nel mondo dell'utopia. Da clinici, tutti voi siete sollecitati a dover dare "buone" risposte, anche quando avete la consapevolezza, perfino dolorosa, che la migliore risposta probabilmente è quella che non avete ancora dato, parafrasando i versi del poeta I. Hikmet: *Il più bello dei mari è quello che non navigammo*. Quando invece il Dr. R.R. ci proietta in itinerari di largo respiro, in rotte navali in mare aperto, il senso di inadeguatezza può portarci a concludere frettolosamente che non è più una questione alla nostra portata; siamo più o meno consapevolmente tentati di usare i verbi al modo condizionale (bisognerebbe, sarebbe bello se...) e di scegliere nomi astratti per parlare di etica, un tipo di linguaggio in grado di dire qualcosa di adeguato, sensato, corretto, ma che ci rimanda implacabile l'eco dell'irraggiungibile o dell'utopia. E' una tentazione alla quale dobbiamo esporci, senza però venir meno alla convinzione che anche come "figli di questo tempo di mezzo" (come ci rammenta Baldo), che ci fa intravedere il futuro senza i sentieri per raggiungerlo, non dobbiamo stancarci di volgere lo sguardo all'orizzonte. Siamo tenuti altresì, a non dimenticare che l'orizzonte (compreso quello etico) non è la "lontananza" del traguardo, ma la "certezza" che esiste un collegamento, un punto di contatto tra "cielo e terra", tra il bene ideale e la cosa buona che lo realizza. Diversamente, non resta che ripiegarci su noi stessi, certi (!) che altri (?) ragioneranno meglio di noi.

Io stessa, come bioeticista, avverto tutta l'inadeguatezza della mia formazione a trattare temi così intrecciati con l'economia e la politica; indubbiamente l'etica non può restare in silenzio di fronte a tali questioni, ma non può neppure rischiare di essere relegata nell'alto cielo dell'utopia. Quindi, chiediamoci ancora una volta quale debba e possa essere il ruolo dell'etica; quando in questa rivista abbiamo riflettuto su scenari clinici, la bioetica ha trovato il suo spazio, soprattutto nella sua funzione di supporto metodologico, ha cercato di offrire strumenti adeguati ai clinici, tenuti a muoversi tra soggetti ancorati ad una pluralità di valori morali non sempre armonizzabili.

Di fronte alle questioni poste dall'editoriale in oggetto, credo invece che l'etica possa esercitare anche quella funzione di giudizio (etica valutativa) che spesso nella bioetica clinica si tende a contenere (per meglio muoversi in contesti pluralisti). L'enunciato di Bertelé e Garattini è che tutti coloro che difendono la causa della salute pubblica dovrebbero assumere il punto di vista della DOVEROSITA' di un accesso sostenibile ai farmaci di provata efficacia. NON VOLER RIUSCIRE in questo intento può causare milioni di morti e LASCIARACCADERE questa catastrofe DOVREBBE ESSERE CONSIDERATO un crimine contro l'umanità (come le guerre, atti terroristici, ecc.).

In questo ragionamento emergono con chiarezza i pilastri dell'etica: la volontà, il dovere, la responsabilità dell'azione o dell'omissione e il giudizio (apparentemente un po' stemperato dall'uso del condizionale). Quindi, anche per la nostra riflessione, credo si debba compiere un passo preliminare ad ogni ulteriore ricerca di soluzione: dobbiamo schierarci! Di fronte alle grandi questioni, l'etica ci impone una presa di posizione chiara, senza la quale potrebbero risultare ambigui, ondovaghi gli sforzi finalizzati al superamento degli ostacoli, sforzi che, pur nella loro parzialità e gradualità, devono tendere ad un orizzonte preciso, devono avere una traiettoria.

Quindi, entriamo direttamente nel merito della questione: si tratta o no di un crimine contro l'umanità? Prima occorre fare diagnosi, poi cercare la cura. Restano però alcuni problemi, non certo irrilevanti, la cui soluzione risulta propedeutica a tutto il resto: occorre raggiungere una sufficiente convergenza sul metodo diagnostico e sul significato da attribuire ai termini usati. In generale, ma anche nello specifico caso della FC, cosa s'intende per *provata efficacia*, per *sostenibilità*? E' possibile un "esperanto" che metta in una reale e soddisfacente comunicazione i diversi attori morali in gioco? Credo che sia doveroso da parte della medicina costruire solidi percorsi di definizione in tal senso, per poter poi veramente dialogare con l'economia e la politica sul terreno dell'etica. Negli ultimi anni non sono mancate tristi e dolorose esperienze di cure ritenute efficaci dai malati/familiari/singoli "curanti" ma non dalla scienza, e neppure casi di obblighi prescrittivi giunti ai medici dai Tribunali. A chi spetta definire l'efficacia e in qual modo? Mentre la medicina oscilla tra il mondo dell'EBM e della clinica, l'efficacia è decretata nei tribunali o nelle piazze: ogni vuoto, si sa, tende ad essere colmato, anche a scapito della qualità.

Un'ulteriore chiarezza va fatta sul piano degli obiettivi, relativamente ai quali ricercare il grado di condivisione possibile, senza auspicare ad un'utopica totale convergenza di interessi dei numerosi stakeholder (politica, aziende sanitarie, università, società scientifiche, enti di ricerca, associazioni di pazienti, industria farmaceutica, ecc.); la società nel suo complesso deve essere consapevole (diritto/dovere di una informazione trasparente) della divergenza di interessi che caratterizzano il mondo della salute, e partendo da ciò lavorare in vista di un riallineamento degli obiettivi, almeno su quelli ritenuti imprescindibili (la Costituzione dovrebbe poter essere utile in tal senso!).

Queste e numerose altre considerazioni sono emerse dai contributi di coloro che hanno accettato di commentare l'editoriale di R&P, a firma di V. Bertelé e S. Garattini; da parte di tutti vi è stato lo sforzo di individuare reali margini di intervento, mantenendo sullo sfondo (ma non in fondo!) il

il paragrafo 14 della *Dichiarazione di Doha*, che rischia di apparire un seducente sentiero, ma ahimé tracciato sul mare, dove la liquidità delle acque sembra impedire alle orme di essere e restare evidenti.

Lucanto e Berti hanno voluto riconquistare il piano dei "sentieri di terra" mediante le "storie" (la medicina narrativa di queste si occupa) di Elisabetta, Marco, Maria, che ovviamente rappresentano tanti altri pazienti. Possiamo accogliere il loro invito e partire proprio da questa dimensione concreta, circoscritta in un reale alla nostra portata (non discutiamo solamente di questioni di principio), per cercare di mettere a fuoco cosa e chi in Italia potrebbe mettere in atto azioni finalizzate a poter "evitare il diniego all'accesso al trattamento per Elisabetta".

Alcuni anni fa, in un mio libro sul tema del *curare e prendersi cura*, strutturai una sorta di dialogo ideale tra medici e pazienti i quali, entrambi in nome del principio di autonomia (su cui più volte si è riflettuto anche in *Orizzonti*), si ritrovavano a pronunciare reciprocamente dei NO; dinieghi impegnativi, a volte perfino scomodi, comunque frutto di ragionamenti in cui clinica e bioetica intessevano insieme la trama, alla luce di alcuni principi guida condivisi. Questi erano i titoli dei rispettivi capitoli: "Quando è il medico a dire NO al paziente" e "Quando è il paziente a dire NO al medico". Sembrava già una cosa enormemente complessa questo faticoso dialogo a due, ma nel caso ora in trattazione lo schema del dialogo vede un ampliamento dei soggetti in gioco, tutti coinvolti sul piano della responsabilità. Questa volta il medico può trovarsi a dire NO ad Elisabetta senza la dovuta convinzione di aver compiuto un processo decisionale eticamente corretto. Diversamente, il medico potrebbe anche trovarsi nella condizione di esercitare la sua responsabilità proprio non prescrivendo il farmaco in questione, in quanto non supportato da prove di efficacia soddisfacenti e non appropriato per quel caso specifico. Insomma, la classica sfida bioetica che vede il medico coinvolto attivamente nella scelta, sia come ricercatore che come curante e prescrittore, questa volta non esaurisce il problema: qui c'è dell'altro e questo altro sembra spostare lo sguardo non tanto verso orizzonti lontani, ma in alto, altrove. Fuor di metafora, giungiamo a chiederci: può l'etica dialogare veramente con l'economia, con la politica, affinché la scienza/ricerca ACCEDA (raggiunga) ai portatori di interesse (pazienti) attraverso i curanti?

Impostare correttamente un quesito, equivale all'essere sulla buona strada per una risposta: chi è il soggetto del verbo *accedere*? È la scienza/cure farmacologiche che deve accedere ai pazienti, anche mediante le case farmaceutiche/politiche economiche statali oppure sono i pazienti che *possono/potrebbero* accedere ai farmaci, alle condizioni dettate dalle case farmaceutiche/politiche economiche statali?

I termini delle questioni sono completamente diversi. La *Dichiarazione di Doha* la sua risposta l'ha data, ma spetta alla politica e all'economia compiere scelte concrete ed individuare strategie che rendano possibili i principi proclamati in essa. L'etica non ha un volto d'uomo (autorità indiscussa), non ha un'unica e autorevole istituzione di riferimento e anche se si tentasse di cercarne o organizzarne una, si paleserebbe tutta la sua intrinseca "debolezza" (ma non la sua inutilità!); in assenza di un potere decisionale, ci si esprimerebbe con pareri di maggioranza, associati a pareri di minoranza, a loro volta seguiti da un numero variabile di postille (si suggerisce in tal senso la lettura dei



documenti/pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica).

Detto questo, a mio parere, non resta che imparare a ragionare eticamente all'interno della medicina, della politica e quindi dell'economia, avendo ben chiaro quali siano i pochi e ben definiti principi guida necessari per il raggiungimento degli obiettivi prioritari. Se però non c'è chiarezza sugli obiettivi, come possiamo cercare soluzioni capaci di armonizzare le forze, la fantasia e persino un'auspicabile soddisfazione finale? Dopo aver identificato una cosa come un male (crimine contro l'umanità) e un'altra come un bene (accesso sostenibile ai farmaci di provata efficacia), occorre individuare concrete strategie **non di compromesso con il male**, ma di **realizzazione graduale del bene**.

Concentrare tutta o quasi la ricerca in mano a soggetti che per loro stessa natura sono finalizzati al profitto e poi aspettarsi da essi, in nome di principi etici, elargizioni generose, credo porti poco lontano o se non altro solo a compromessi insoddisfacenti. L'esperienza di quegli Stati che hanno esplorato strade alternative, forse dovrebbe essere meditata e approfondita dalla nostra politica che si fonda su una Costituzione di tipo solidaristico; l'art. 32 che proclama il diritto alla salute non può certo essere affidato solo al buon cuore di alcune case farmaceutiche, disposte ad abbassare l'asticella dei propri profitti. Compito della politica (in cui l'etica non sia relegata al regno dell'Utopia) dovrebbe essere anche quello di rendere possibile una ricerca svincolata dalle strette logiche di mercato, oltre a quello di intessere parziali (non potrebbe essere altrimenti) strategie di collaborazione con il mondo della ricerca profit. Uno Stato che non rende possibile la ricerca e si aspetta che altri realizzino i diritti enunciati nella propria Costituzione, manifesta un atteggiamento quantomeno un po' schizoide.

Se siamo convinti, Costituzione alla mano, che i pazienti siano portatori di diritti e non soltanto di particolari interessi (al pari anche degli interessi economici di enti privati), occorre procedere con coerenza con questo enunciato. Mi ha molto colpito leggere che su 135 Costituzioni nazionali che riconoscono e proclamano la salute come diritto fondamentale, solo cinque Paesi riconoscono espressamente l'accesso ai farmaci essenziali come parte della realizzazione di tale diritto (<http://www.saluteinternazionale.info/2011/10/accesso-ai-farmaci-un-problema-cruciale-di-etica-ed-equita/#biblio>). Questo *gap* attende di essere colmato con interventi che non dovrebbero porsi in alternativa con la conclusione del ragionamento di Bertelé-Garattini, ma che da esso potrebbero utilmente ricevere un forte stimolo (come quello che consegue ad un imperativo morale e non solo ad un blando auspicio). Certo è che quando un principio etico si trasforma in dettato Costituzionale, non c'è più spazio per verbi al condizionale o per attese di futuribili trasformazioni culturali innescate da chissà qual vento rivoluzionario.

I contributi pervenuti individuano una serie di strategie orientate al raggiungimento dell'obiettivo di riduzione del prezzo dei farmaci essenziali: esse non dissentono sul piano ideologico dall'Editoriale di Bertelé-Garattini, ma tentano di individuare, per usare le parole di Pani, "quali siano le opzioni concretamente percorribili che non si rivelino solo delle proposte utopiche e inapplicabili". Ne elenchiamo alcune a scopo riassuntivo:

- DE ALESSANDRI: molte realtà quali l'OMS, i governi occidentali e le loro istituzioni, le società scientifiche, le associazioni dei malati, le Ong coinvolte nell'assistenza

sanitaria, devono agire e collaborare per rendere effettivo quel cambiamento di mentalità che, non lasciando il campo libero agli interessi dei produttori privati, renda accessibili i farmaci essenziali;

- BALDO: rendere i dati della ricerca *open access* e i prodotti liberi dalla protezione dei brevetti. Questa proposta è sostenuta anche dal premio Nobel dell'economia Joseph Stiglitz (secondo Pani essa non tutelerebbe gli investimenti effettuati nella ricerca e sconvolgerebbe totalmente le regole del commercio internazionale); strumenti di valutazione clinica dei nuovi farmaci; strumenti di valutazione del loro impatto sulla vita e sulla qualità di vita dei Pazienti; coinvolgimento delle Associazioni dei Pazienti in un lavoro di valutazione e discernimento;
- PANI: mercato competitivo, equo e trasparente; riconoscere supplementi di durata di copertura brevettuale a fronte di prezzi iniziali più bassi (per esempio un anno in più per ogni 20% di sconto sul prezzo iniziale); lanciare delle *joint negotiation* con l'obiettivo di ottenere un'armonizzazione nel modo di valutare e remunerare l'innovazione a livello europeo e mondiale;
- PANI, BORGIO: capacità negoziale dell'AIFA, la quale, "tenendo bene a mente che l'obiettivo principale è favorire l'accessibilità ai farmaci per chi ne ha reale bisogno", mediante i Registri di Monitoraggio può attuare la strategia del *payment by results* (pagamento dei farmaci da parte del SSN solo per i pazienti *responders* trattati nella *real life* e rimborso del produttore al SSN nel caso in cui il trattamento non abbia successo);
- BERTI: mettere a confronto il prezzo di un farmaco rispetto al "benessere" della società e alle conseguenze economiche su vasta scala che il suo utilizzo può produrre. Le Società Scientifiche e le Associazioni dei pazienti dovrebbero produrre uno studio in questo senso e presentarlo agli organi competenti (Ministero della Salute e dell'Economia);
- FICILI: allocazione delle risorse mediante criteri di efficacia e convenienza; elaborazione di strumenti per valutare e confrontare, con trasparenza e razionalità, progetti, tecnologie sanitarie, farmaci innovativi; identificazione di una scala di priorità mediante iniziative che coinvolgano anche i "portatori di interesse"; analisi economiche governate dall'etica al fine di offrire rinnovate speranze per i pazienti;
- ALGHISI: solidità delle società scientifiche, trasparenza sui costi di produzione dei farmaci e sui bilanci delle aziende farmaceutiche, affermazione dei diritti di ogni malato;
- LUCANTO: i medici devono prendere consapevolezza della loro responsabilità in ambito di ricerca e prescrizioni; tre raccomandazioni sottolineate da Chin su *N Engl J Med* (2015;373:1799-1801): 1) stretta collaborazione tra industrie farmaceutiche, organi governativi, società scientifiche, portatori di interesse e pazienti; 2) partecipazione attiva della comunità scientifica attraverso la collaborazione dei Centri di ricerca; 3) maggiore responsabilizzazione e consapevolezza di medici e pazienti nella scelta degli strumenti per definire l'efficacia dei trattamenti, con esiti centrati sul paziente;
- esperienza degli Stati Uniti: approvazione da parte della

FDA di un nuovo farmaco e automatico ingresso nel mercato in competizione con i generici (quasi il 90% delle prescrizioni di farmaci sono costituiti dai generici e si attende un ulteriore miglioramento con i biosimilari);

- esperienza di Svizzera e Germania (risulta meno efficace di quella USA): attuazione di sistemi di controllo dei prezzi, limitando però la scelta dei pazienti;
- esperienza di Cuba e Brasile presentata da Alice Fabbri del Centro Studi e Ricerche in Salute Internazionale e Interculturale dell'Università di Bologna (<http://www.saluteinternazionale.info/2011/10/accesso-ai-farmaci-un-problema-cruciale-di-etica-ed-equita/#biblio>): "indipendentemente dalle caratteristiche particolari di ciascun Paese, la conclusione inevitabile è che vi è ancora un enorme divario tra la retorica del diritto alla salute e la realtà dell'accesso ai farmaci... tuttavia le esperienze di Paesi come Cuba e Brasile possono rappresentare delle importanti lezioni in questo senso. La produzione di farmaci generici rappresenta oggi lo strumento più potente per calmierare i prezzi dei medicinali e fare in modo che il termine "terapie moderne" non diventi un sinonimo di "terapie inaccessibili". In particolare, il Brasile ha dimostrato che – nonostante l'adesione ai TRIPS – è comunque possibile dinamizzare l'attuale sistema basato esclusivamente sui diritti di proprietà intellettuale. E questo è avvenuto in primis grazie a una trasformazione della visione governativa nel settore della salute e grazie al passaggio a un nuovo modo di "pesare" la realtà, per una volta dal punto di vista dei bisogni dei pazienti. Come afferma German Velasquez "le multinazionali farmaceutiche non sono alla base del problema, ma sono il risultato di un sistema-salute sbagliato e mal orientato: il funzionamento e in ultima istanza il ruolo dell'industria farmaceutica nella società dipendono fundamentalmente dalla politica farmaceutica tracciata da ogni governo".

Concludendo, possiamo dire che gli spunti di riflessione anche questa volta non sono mancati; vorrei però ribadire che a fronte della consapevolezza della dimensione etica del problema trattato, dobbiamo cercare di frenare la tentazione di associare il termine *etica* a qualcosa di *teorico, ideale, utopico* e sforzarci di individuare percorsi, strategie di collegamento con gli aggettivi *giuridico, economico e politico*. Questo concetto era ben chiaro nell'antichità ed occorre che lo sia ancora oggi. Il professionista sanitario, l'economista, il politico devono realizzare l'incarnazione dell'etica, l'"esperto di etica" (?), individuo, comitato, istituzione che sia, può solo fornire gli adeguati strumenti, gli opportuni supporti in contenuti e metodo, ma l'etica può essere realizzata solo dove la vita si fa concretezza.

Vorrei, con estremo piacere, sottolineare che la rivista *Orizzonti* ha, nel suo piccolo, portato avanti questo progetto; iniziammo anni fa con lo spiegare che la sezione di bioetica doveva essere lo spazio per una palestra di ragionamento, dove i veri attori sarebbero stati i curanti, i pazienti, i familiari, non certo il bioeticista. Negli anni i contributi pervenuti si sono sempre più arricchiti di argomentazioni bioetiche, si è realizzato l'auspicabile superamento dei confini in vista di orizzonti che ci avrebbero portato più lontano rispetto al punto di partenza. E di questo mi complimento con tutti, sia con chi con lungimiranza e sensibilità ha voluto questa rubrica, sia con coloro che non senza fatica e perplessità

si sono cimentati in stimolanti confronti e riflessioni.

E' tempo che la società intera (non solo le istituzioni) senta sulla propria pelle la passione dell'etica, affinché essa possa sempre più entrare anche nei "templi inviolabili" (?) dell'economia (l'esperienza della Banca Etica sembra andare in tal senso). Occorre però fare sul serio e qui la politica, nel senso più nobile del termine, è lo strumento che ha più potere di azione (e responsabilità). Occorre credere e comprende che il bene è una proprietà collettiva, e, nello specifico, non un interesse settoriale dei malati, contrapposto a quello del profitto delle industrie farmaceutiche.

Dopo la *Dichiarazione di Doha* c'è altro da aggiungere? Vogliamo ancora pensare che la sostenibilità delle cure innovative sia un'utopia alimentata dall'etica? Ma chi si cela dietro all'etica e con quali interessi? Provando ad ispirarmi ad un aforisma di Woody Allen, in cui si afferma che "la psicanalisi è un mito tenuto vivo dall'industria dei divani", non saprei formulare un'ipotesi altrettanto convincente, visto che l'etica, diversamente dalla psicanalisi, non ha bisogno neppure di un divano per essere esercitata!

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: I. Lesmo



MONDI CHE SI SGRETOLANO E MONDI CHE SI RIGENERANO: LA STORIA DI UN EFFICACE TRAPIANTO POLMONARE

A raccontare la propria esperienza quest'oggi è Giulia Gai, una ragazza affetta da fibrosi cistica che ha affrontato un trapianto polmonare bilaterale. È proprio di quell'intervento che ci racconta, con una puntualità quasi diaristica, lasciando fluire sensazioni ed impressioni vissute in quei momenti. Dalle parole di Giulia emerge con evidenza come la malattia cronica, invalidante e complessa possa arrivare a produrre una disgregazione del mondo del malato, ma è proprio la ricomposizione di quel mondo che sembra generarsi in questa storia a seguito dell'intervento esperito.

La storia

“Sto facendo il percorso più difficile della mia vita. Quel percorso che nessuno dovrebbe affrontare mai. Ho iniziato nascondendo la malattia perché ero io che comandavo, lei quasi non esisteva se non per una cicatrice, qualche pillola e qualche visita. Poi ha iniziato a prendere lei il sopravvento e adesso mi ritrovo ad essere schiava di una vita comandata dalla fibrosi cistica...”

Oggi (2/10/13) sono venuti il primario e un medico delle Molinette. Mamma non mi ha voluto dire perché. Dopo il trapianto mi disse il motivo: mi stavano preparando un posto in terapia intensiva.

Il 20 ottobre 2013 iniziai un altro ricovero, non sapendo che sarebbe stato l'ultimo. I ricoveri erano diventati una routine; ormai non avevo più forze e in ospedale stavo bene, mi riposavo, avevo compagnia e ad ogni problema mi potevano visitare subito.

La sera del 24 ottobre, mentre guardavo la tv, entrò nella mia stanza il dottore accompagnato dal primario e iniziarono a fissarmi. Io non capivo il perché della loro visita a quell'ora tarda. Mi dissero che erano arrivati degli organi, ma io pensai fosse uno scherzo. Non ci credevo. Quando entrò nella mia stanza un'infermiera con le lacrime agli occhi, allora capii che non era affatto uno scherzo.

L'emozione e la felicità superavano la mia paura. Mentre aspettavo l'ambulanza che mi venisse a prendere arrivarono i miei genitori.

Arrivata alle Molinette iniziai a comunicare a tutti che forse mi avrebbero operata. Nonostante i 50 km di distanza e l'ora tarda arrivò anche il mio ragazzo a sostenermi. Passarono le ore e iniziammo a preoccuparci perché non vedevamo dottori da un paio di ore. Io iniziai ad avere la febbre molto alta; avendo saltato la cena, non potendo bere e saltando le

terapie perché mi avrebbero operata, iniziai a stare molto male.

Arrivarono i dottori ad assistermi e ci comunicarono che un team sarebbe partito in elicottero a breve per andare ad espantare i polmoni a Lecce. Nell'attesa io iniziai ad avere molta ansia; stavo molto male e in quella situazione non ero più certa che mi avrebbero trapiantata. Passai le ultime ore dell'attesa a dormire, priva di forze.

Verso le 17 del 25, dopo circa 20 lunghissime ore di attesa, mi portarono in sala operatoria. Guardai i miei genitori e il mio ragazzo sapendo che non li avrei più visti per qualche giorno. Sentivo la speranza e la tensione nei loro sguardi. Guardai il mio ragazzo, aveva molta paura, ma mi sorrise. Prima che fossi anestetizzata parlai qualche minuto con una signora che mi sistemò sul lettino operatorio.

Quando iniziarono a guardarmi, cercare le vene, allora iniziai ad avere paura. Ero molto stanca, priva di forza e gli implorai di anestetizzarmi prima di farmi qualsiasi cosa, anche solo un buchino.

Mi presero in parola!! L'operazione durò 7 ore. Il 29 Ottobre mi spostarono nella seconda rianimazione e iniziarono a svegliarmi. In quei giorni facevo una broncoscopia al giorno; gli esami avevano rilevato una brutta polmonite. Nonostante ciò facevo la fisioterapia e cercavano di farmi alzare dal letto. Alzarsi era molto difficile perché i farmaci mi facevano girare molto la testa.

Venne a trovarmi anche mio fratello. Fece fatica a vedermi così, lui aveva fatto il trapianto 5 anni prima e per lui era difficile vedermi; si rivedeva lui. Ero io ad incoraggiarlo più che lui ad incoraggiare me.

Un giorno mi dissero che potevo fare la colazione visto che non dovevo fare la broncoscopia, ma di colazione non avevano granché così il dottore mi offrì il suo croissant.

I dottori e gli infermieri erano molto cordiali, simpatici e disponibili. Mi permisero di avere il cellulare e iniziai, con molta difficoltà a messaggiare con gli amici. Avevo tantissimi messaggi anche di persone che conoscevo solo di vista.

Dopo una quindicina di giorni mi trasferirono nel reparto di cardiocirurgia nell'attesa di avere un letto nel reparto di pneumologia. Rimasi solo un paio di giorni ma il panorama sul parco del Valentino mi stimolava a stare in piedi e camminare per poter uscire in fretta. Mi impegnai molto e ogni giorno mi rendevo conto di riuscire finalmente a camminare senza aver crisi di tosse o rischiare emottisi. Era davvero una bella sensazione. Mi tornò anche la voglia di fotografare. Era il segno che stavo davvero bene.

Quando mi trasferirono in pneumologia avevo ancora due drenaggi ma, con l'aiuto dei miei genitori e delle fisioterapiste, facevo tante camminate per il lungo corridoio. Dopo circa 30 giorni dal trapianto, però, avevo ancora un pneumotorace che, nonostante il drenaggio, non voleva andarsene; prima di dimettermi mi cambiarono il drenaggio.

Il 32° giorno mi mandarono a casa e tre giorni dopo tornai in ospedale per le visite e per togliere il drenaggio. Tornata a casa mi misi subito a studiare per recuperare i mesi di scuola persi e ad allenare i polmoni. Mi sentivo finalmente piena di energie.

Con un po' di difficoltà e lo scetticismo di alcune persone riuscii ad essere ammessa alla maturità. Il mio ragazzo mi aiutò a studiare e a recuperare cosa mi mancava e riuscii a superare bene la maturità.

La mia salute migliorava, gli esami miglioravano di mese in mese e con un po' di sacrifici riuscii a non prendere nessuna influenza. L'estate la passai quasi interamente al mare. Visitai Roma ed ero felice di avere di nuovo una vita.

Adesso finalmente vivo. Mi diverto. Incoraggio i ragazzi in lista d'attesa. Loro mi vengono a chiedere com'è il percorso, ma in realtà dovrebbero pensare a come vivranno dopo. Ricordo ogni singolo giorno il mio donatore e vivo anche per lui.

“Adesso finalmente vivo”

David Le Breton, nel suo celebre testo sul dolore, affermava che “Il dolore pone l'individuo fuori dal mondo, lo separa dalle sue attività, anche da quelle che amava. Perdendo la fiducia elementare che si ha nel proprio corpo, l'individuo perde la fiducia in sé e nel mondo, il corpo si erge a nemico subdolo e implacabile che guida la vita del malato [...] il dolore affina il senso di solitudine, costringe l'individuo a una relazione privilegiata con la sua pena” (Le Breton, 2007, 28-29). Tali considerazioni paiono più che adeguate a descrivere ciò che la protagonista narra appassionatamente nella prima parte della sua rievocazione, osservando come la malattia fosse giunta a comandare la sua vita, “rendendola schiava” di una mutata esistenza. I ricoveri routinari, l'assenza di forze e l'ospedale quale unico luogo di benessere ben rappresentano un orizzonte che viene costantemente a restringersi, uno spazio vitale sempre più angusto ove muoversi (anche fisicamente).

La maggior parte del racconto di Giulia, tuttavia, si incentra poi su una trasformazione: ovvero sullo stravolgimento di tale condizione. La ricezione dei nuovi polmoni, infatti, è un'esplosiva espansione di prospettive, l'ampliamento di quegli orizzonti che erano andati sempre più restringendosi. Oltre al successo prettamente tecnico del trapianto, al di là del recupero di buone condizioni fisiche, la giovane paziente è riuscita ad attivarsi nella ricostruzione di un “mondo”. Quel mondo che, come aveva scritto Elaine Scarry, veniva dissolto dalla sofferenza del corpo (Scarry, 1990).

Nello scritto, peraltro, la ristrutturazione del mondo coinvolge molti fronti: riguarda il recupero di aspettative ed aspirazioni future, di cui l'impegno nello studio ed il superamento dell'esame di maturità sono espressione.

Coinvolge il rinnovo di passioni e di interessi che acquisiscono di nuovo colore: è il desiderio di fotografare che è “segno di benessere”, ma anche il piacere della visita a

Roma o il gusto per le vacanze trascorse al mare.

Di più, il mondo ricomposto prende forma nelle relazioni sociali che, non a caso, tornano improvvisamente a popolare lo scritto. Se prima i soli a percorrere il racconto erano la fibrosi cistica, la madre della narratrice e qualche operatore sanitario, con il trapianto compaiono continuamente nuovi personaggi: il fidanzato, il fratello della protagonista, nuovi medici, infermieri e fisioterapisti, gli amici “messaggianti” e persino persone conosciute “solo di vista”.

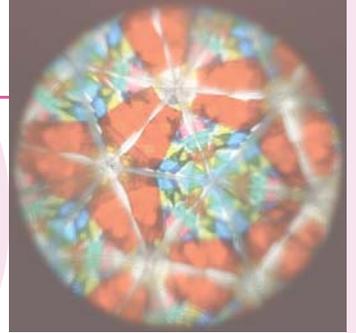
Infine è una rinnovata energia che sembra vibrare tra le righe della narratrice (ed evidentemente in lei stessa): un nuovo impulso vitale che la conduce a persistere nei suoi intenti, ad evitare influenze, a “divertirsi”, a “vivere”.

Questo scritto è dunque evocazione di un'efficacia terapeutica che va ben oltre il dato tecnico e che, di quest'ultimo, ricorda l'enorme portata simbolica. La cura, infatti, riguarda sempre anche la riconquista del senso, un senso che la malattia cronica riesce a disperdere, dissolvere ed evacuare sino ad ingenerare ciò che Garro aveva definito un “attacco ontologico all'essere-nel-mondo individuale” (Garro, 1992:104). E' dunque proprio un senso – un significato – che la buona pratica terapeutica, attivata dagli sforzi congiunti di personale sanitario, pazienti e loro cari, deve saper ricomporre sino a restituire una nuova esperienza di vita.

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

Riferimenti bibliografici:

- Garro L.C., 1992, “Chronic Illness and the Construction of Narratives”, in Del Vecchio Good M.J., Brodwin P., Good B., Kleinman A. eds., *Pain as Human Experience: An Anthropological Perspective*, Berkeley and Los Angeles: University of California Press
- Le Breton D, *Antropologia del dolore*, 2007, Roma: Meltemi
- Scarry E, 1990, *La sofferenza del corpo. La distruzione e la costruzione del mondo*, Bologna: Il Mulino



RISK FACTORS FOR BRONCHIECTASIS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, Murray CP, Stick SM, for the AREST CF Investigators

N Engl J Med 2013; 368:1963-70

RIASSUNTO

L'articolo di Sly PD et al. (1) è stato condotto dai membri della "Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis" (AREST CF), un gruppo di pediatri australiani che mira a valutare, dalla diagnosi fino all'età di 6 anni, la progressione della patologia in pazienti identificati tramite screening neonatale. In questo studio prospettico longitudinale, condotto su 127 bambini, l'obiettivo è stato di identificare fattori di rischio correlati allo sviluppo e alla persistenza di bronchiectasie, tramite l'esecuzione, in condizioni di stabilità clinica, della TAC torace e l'analisi del lavaggio broncoalveolare (BAL) all'età di 3 mesi, 1, 2 e 3 anni.

La prevalenza di bronchiectasie risulta essere del 29.3% a 3 mesi e incrementa con l'età, fino ad interessare il 61.5% dei pazienti a 3 anni. Dai 3 mesi ai 3 anni di età i fattori di rischio in analisi multivariata sono stati: la presenza di ileo da meconio alla diagnosi (OD = 3.17), sintomi respiratori (non diversamente specificati) al momento dell'esame (OD = 2.27), la presenza di un'attività della elastasi neutrofila libera polmonare (ENLP) (OD = 3.02) e l'air trapping (OD = 2.05). L'infezione polmonare, in particolare da *Pseudomonas Aeruginosa*, era associata allo sviluppo di bronchiectasie all'età di 3 mesi ($p < 0.05$) e alla presenza di attività della ENLP nel BAL. La persistenza di bronchiectasie in almeno 2 scansioni sequenziali è osservata nel 14.4% dei bambini a 12 mesi e nel 32.1% a 3 anni; il fattore maggiormente correlato era la positività della ENLP (OD = 7.2; $p < 0.001$).

IL COMMENTO DEL CLINICO

Precedenti studi del gruppo AREST CF hanno dimostrato come i principali fattori correlati al precoce sviluppo della malattia polmonare in età pediatrica sono l'infiammazione neutrofila e l'infezione polmonare (2-4). Questo studio, oltre a confermare tali dati e a fornire una prevalenza delle bronchiectasie in bambini di età < 3 anni, mira alla ricerca di biomarkers d'infiammazione nel BAL, capaci di predire la persistenza e la progressione del danno polmonare. In altre parole, l'ambizioso tentativo è quello di identificare molto precocemente un preciso fenotipo a cui far corrispondere uno specifico profilo prognostico. Questo consentirebbe, almeno in parte, di diversificare la strategia terapeutica nel singolo paziente. La tabella 4 rappresenta il fulcro dell'intero lavoro: emerge come la persistenza di bronchiectasie all'età di 3 anni dipenda molto dall'infiammazione neutrofila (misurata come attività della ENLP). L'ileo da meconio alla diagnosi, lo stato di insufficienza pancreatica, la presenza di sintomi respiratori e l'infezione polmonare rappresentano ulteriori fattori di rischio, ma è un dato che necessita probabilmente di essere confermato su un campione numericamente più vasto. L'attività della ENLP nel BAL effettuato a 3 mesi di vita incrementa il rischio di persistenza di bronchiectasie di 7 volte a 12 mesi e di 4 volte all'età di 3 anni. Tale dato è, comunque, almeno in parte associato all'infezione da *Pseudomonas Aeruginosa*, che all'età di 3 mesi è direttamente correlata con il grado di infiammazione. Come sottolineato, però, dagli stessi autori, l'esame TAC e l'analisi del BAL sono stati effettuati in condizioni di stabilità clinica e, pertanto, non viene valutata la situazione in corso di infezione virale né, a mio avviso, l'influenza delle riacutizzazioni respiratorie sulla progressione del danno.

Lo studio ha il merito di sottolineare come la variabilità fenotipica sia presente già nelle prime epoche di vita: una quota di lattanti (circa il 30%) presenta già all'età di 3 mesi un danno anatomico evolutivo, direttamente correlato al processo infiammatorio, solo in parte dipendente dal genotipo o dal quadro clinico alla diagnosi e probabilmente con ripercussioni sulla prognosi a lungo termine. Gli autori identificano un precoce marcatore di gravità e focalizzano l'attenzione sull'importanza di strategie terapeutiche mirate a bloccare precocemente il processo infiammatorio. Tuttavia, lo studio ha l'evidente limite di una scarsa applicabilità nella pratica clinica: vale davvero la pena effettuare la TAC del torace o la broncoscopia con analisi del BAL in bambini così piccoli? In quanti centri italiani o europei esistono protocolli "ad hoc" o la possibilità di dosare la ENLP? Purtroppo non possono essere utilizzati parametri meno invasivi: il "lung clearance index" non è stato ancora validato in questa

fascia di età e, inoltre, non è in grado di predire il rischio di sviluppare bronchiectasie in bambini di età scolare, come dimostrato recentemente dagli stessi autori (5).

Le domande che il clinico dovrebbe porsi credo siano le seguenti: è possibile predire, in maniera meno sofisticata, quale tipo di lattante presenta un maggiore grado di infiammazione? Quale terapia possiamo utilizzare in questo paziente per ritardare la comparsa delle bronchiectasie e quindi la progressione del danno polmonare? Quali outcomes abbiamo per monitorare il quadro clinico e modificare la strategia terapeutica? Secondo i risultati dello studio in esame, nel primo anno di vita i fattori associati ad una attività della ENLP sono: 1) la presenza di sintomi respiratori (non meglio specificati); 2) l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*; 3) lo stato di insufficienza pancreatica. Ciò nonostante, non esistono al momento farmaci di provata efficacia in questa categoria di pazienti: potrebbe essere razionale utilizzare lo steroide per via inalatoria e per brevi periodi di tempo, ma va considerato che una recente Cochrane ha ritenuto insufficienti le evidenze al momento disponibili (6). Inoltre, farmaci antinfiammatori non steroidei, come l'ibuprofene, sono stati testati solo in bambini più grandicelli (7). Gli autori concludono auspicando la sperimentazione, anche in età pediatrica, di farmaci quali gli inibitori della attività della elastasi neutrofila, già testati in età adulta (8). Sarebbe necessario, in realtà, che la ricerca clinica si confrontasse con procedure, metodiche e terapie facilmente riproducibili e applicabili in ogni contesto, evitando il rischio di favorire una medicina "per pochi eletti".

Table 4. Risk Factors at 3 Months for Persistent Bronchiectasis at 12 Months of Age and at 3 Years of Age.*

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Persistent bronchiectasis at 12 mo of age		
Univariate analyses		
BMI z score	1.10 (0.65–1.88)	0.72
Male sex	0.89 (0.30–2.68)	0.84
Meconium ileus at presentation	2.74 (0.80–9.41)	0.11
Pancreatic insufficiency	2.52 (0.30–20.99)	0.39
Respiratory symptoms at time of CT and BAL	3.38 (1.04–11.02)	0.04
Positive for neutrophil elastase activity	7.2 (2.14–24.28)	<0.001
Infection		
Any	4.87 (1.49–15.93)	0.009
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.77 (0.48–15.89)	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.17 (0.92–55.72)	0.06
Multivariate analysis: positive for neutrophil elastase activity	7.20 (2.14–24.28)	<0.001
Persistent bronchiectasis at 3 yr of age		
Univariate analyses		
BMI z score	1.13 (0.73–1.74)	0.58
Male sex	1.04 (0.40–2.70)	0.93
Meconium ileus at presentation	2.97 (0.81–10.90)	0.10
Respiratory symptoms at time of CT and BAL	3.87 (0.98–15.24)	0.053
Positive for neutrophil elastase activity	4.21 (1.45–12.21)	0.008
Infection		
Any	1.88 (0.66–5.31)	0.24
<i>S. aureus</i>	0.93 (0.04–3.54)	0.40
<i>P. aeruginosa</i>	1.42 (0.98–2.04)	0.06
Multivariate analysis: positive for neutrophil elastase activity	4.21 (1.45–12.21)	0.008

Vito Terlizzi, CRR di Napoli (Centro Pediatrico)
(Terlizzivito@libero.it)

Riferimenti bibliografici

1. Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013; 368:1963-70
2. Mott LS, Park J, Murray CP, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012; 67:509-16
3. Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:146-52
4. Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009; 155:623-8
5. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, et al. Lung Clearance Index and structural lung disease on computed tomography in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; Sep 11 [Epub ahead of print]
6. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD001915
7. Lands LC, Stanojevic S. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD001505
8. Elborn JS, Perrett J, Forsman-Semb K, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers of AZD9668 in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40:969-76

Il commento del metodologo

Il lavoro di Sly e coll. si è proposto di indagare i possibili predittori, sia di tipo clinico che biomarkers misurati sul BAL, delle bronchiectasie tra i 3 mesi e i 3 anni.

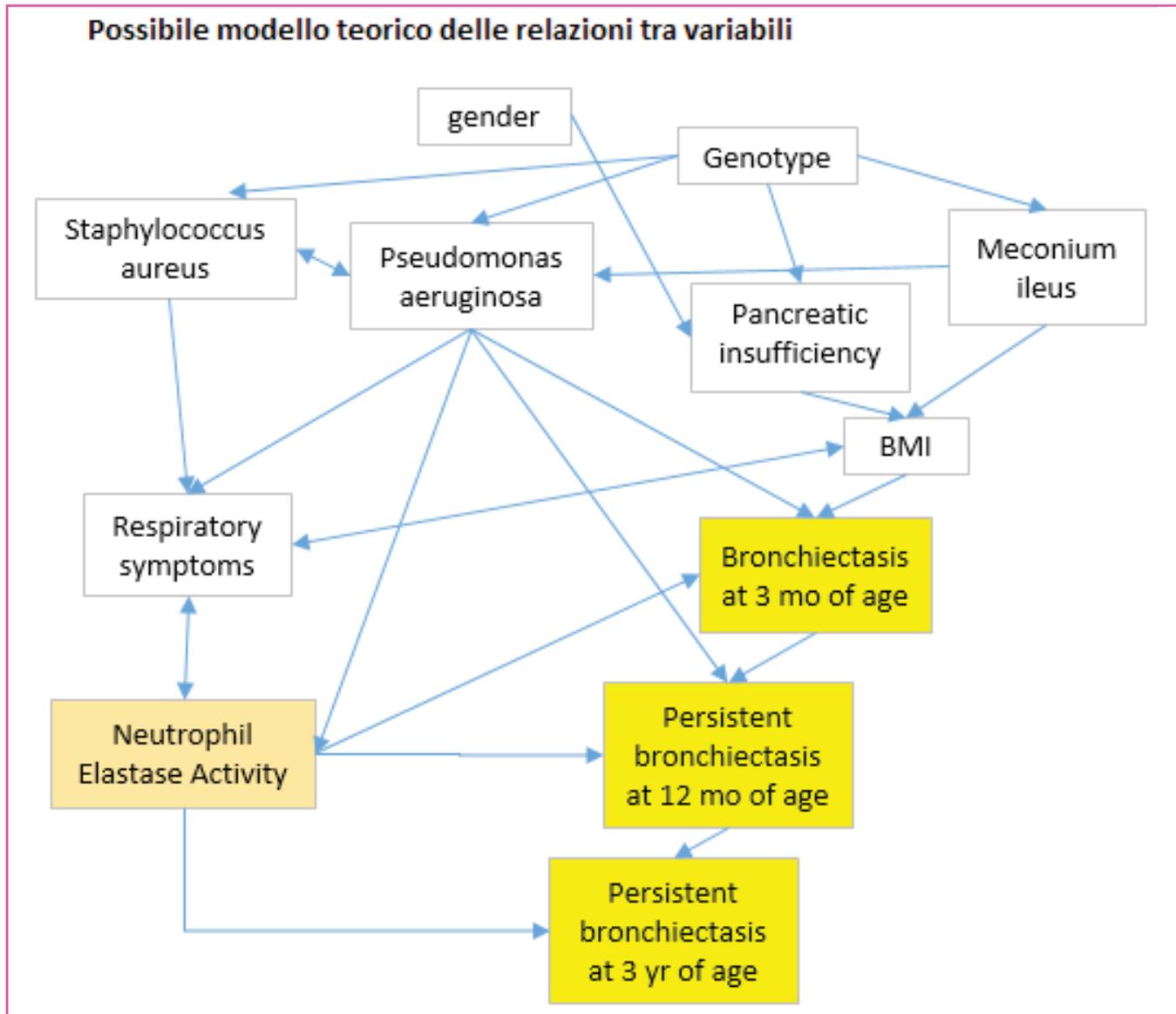
E' stata effettuata un'analisi di regressione logistica multipla per determinare le associazioni tra variabili indicatrici di infiammazione e di infezione, valutate mediante BAL, e la presenza di bronchiectasie a 3 mesi di età (studio trasversale). Altre analisi, longitudinali, sono state eseguite per determinare le associazioni tra le stesse variabili e la presenza di bronchiectasie dai 3 mesi ai 3 anni di età. Sono stati utilizzati modelli generalizzati che tenessero conto delle misure ripetute (fino a 4



misurazioni in ogni bambino), assumendo una struttura di correlazione autoregressiva (in parole povere, questa tecnica tiene conto del fatto che i prelievi provenienti dallo stesso bambino non sono tra loro indipendenti) e della possibile interazione tra ciascuna variabile e l'età al momento della rilevazione nel BAL.

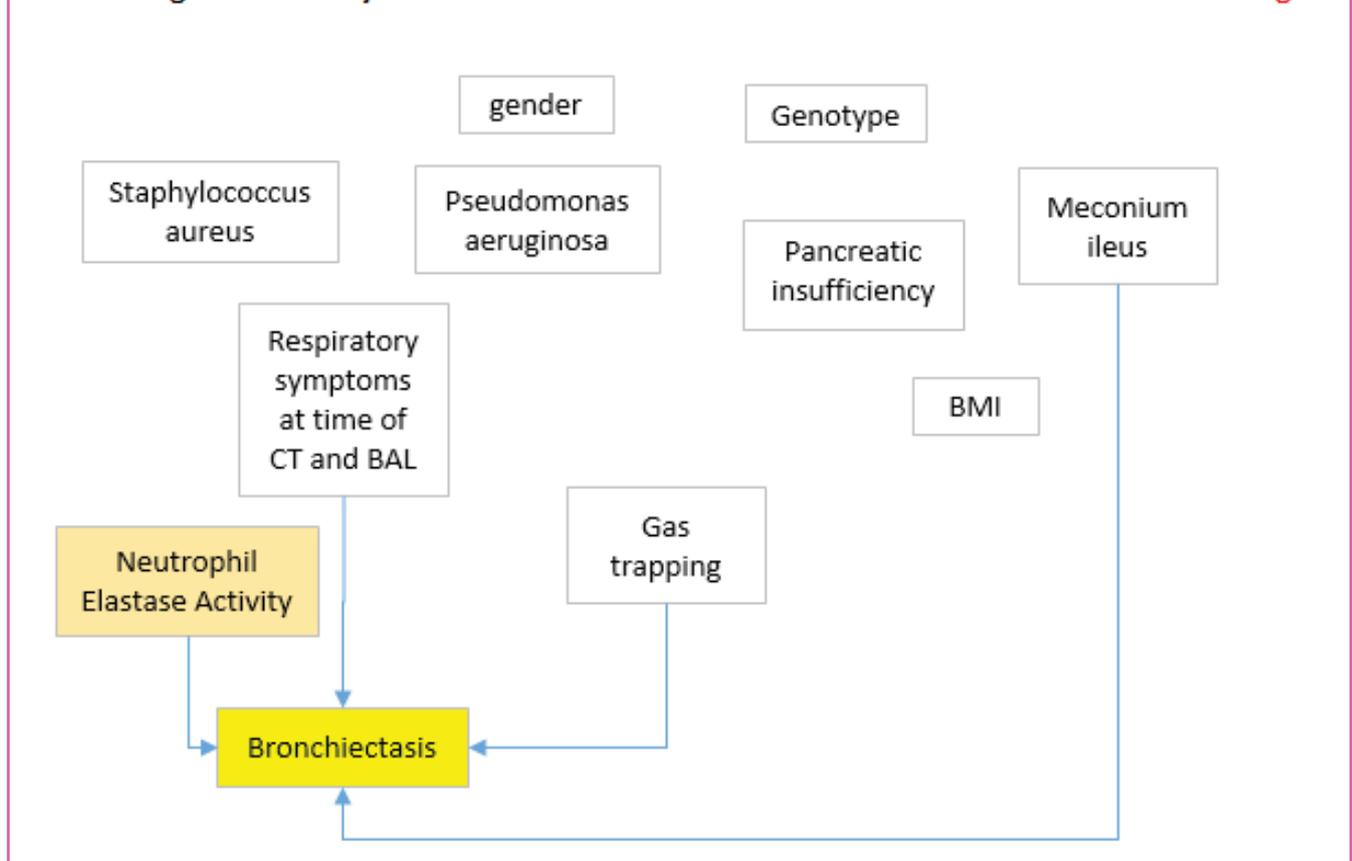
Purtroppo, a dispetto della raffinatezza dell'analisi statistica, va osservato come gli autori abbiano lavorato su poco più di 120 soggetti, dei quali soltanto 78 disponibili per l'analisi a 3 anni di età. Certo si tratta di numeri di tutto rispetto considerato il contesto clinico, ma abbastanza piccoli per una totale affidabilità dei risultati; basti pensare ad esempio che la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* a tre mesi di età è in 3 su 28 soggetti positivi al test per la elastasi neutrofila e in 3 su 92 negativi allo stesso test (Tabella 2).

Nella figura seguente proviamo a modellare le possibili relazioni tra variabili:



Risulta evidente la grande complessità del modello, in cui sono presenti molte possibili relazioni, ed è dunque comprensibile l'utilità di una tecnica che aiuti a isolare gli effetti significativi tra tutti quelli teoricamente possibili.

I risultati di una prima analisi logistica sono riassunti nella figura seguente (dalla Tabella 3):

**Table 3. Longitudinal Analyses of Risk Factors for Bronchiectasis from 3 Months to 3 Years of Age.**

I fattori di rischio associati, all'analisi multivariata, con lo sviluppo di bronchiectasie tra i 3 mesi e i 3 anni risultano essere i seguenti quattro (Tabella 3):

- ileo da meconio (odds ratio 3.17; intervallo di confidenza al 95%, 1.51-6.66)
- presenza di sintomi respiratori al momento degli esami (TAC e BAL) (OR 2.27; IC 95% 1.24-4.14)
- attività di elastasi neutrofila nel BAL (OR 3.02; IC 95% 1.70-5.35)
- "gas trapping" espiratorio alla TAC (OR 2.05; IC 95% 1.17-3.59)

All'analisi multivariata successiva (vedi Tabella 4), che ha studiato l'associazione tra i vari fattori di rischio e la persistenza di bronchiectasie sia a 1 anno che a 3 anni, l'elastasi neutrofila presente nel BAL a tre mesi di vita sembra essere l'unico predittore significativamente rilevante:

- persistenza di bronchiectasie a 12 mesi di età: OR 7.20; IC 95% 2.14-24.28
- persistenza di bronchiectasie a 3 anni: OR 4.21; IC 95% 1.45-12.21

Gli altri effetti non risultano significativi, compresi quelli che lo erano all'analisi univariata.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



TIOTROPIUM RESPIMAT® IN CYSTIC FIBROSIS: PHASE 3 AND POOLED PHASE 2/3 RANDOMIZED TRIALS

Ratjin F, Koker P, Geller DE, Langellier-Cocteau B, Le Maulf F, Kattenbeck SK, Moroni-Zentgraf P, Elborn JS on behalf of the Tiotropium Cystic Fibrosis Study Group

J Cyst Fibros 2015; 14:608-614

RIASSUNTO

Il Tiotropio Bromide è un broncodilatatore “long acting” con attività anticolinergica, già usato in patologie respiratorie, come le broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO). Nel trial di fase 2, in pazienti affetti da Fibrosi Cistica, tale farmaco era in grado di migliorare la funzione polmonare rispetto al placebo e in maniera dipendente dalla dose (5 µg vs 2,5 µg/die). Lo studio in esame è il trial di fase 3, multicentrico, randomizzato-controllato e in doppio cieco, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del farmaco (al dosaggio di 5 µg in mono-somministrazione per 12 settimane) rispetto al placebo. Sono stati arruolati 463 pazienti, di cui 308 sono stati trattati (rapporto 2:1), in condizioni di stabilità clinica e con un valore di FEV₁ ≥ 25% predetto allo screening. Considerata la possibilità di somministrare il prodotto tramite l'inalatore *Respimat*, sono stati inclusi anche pazienti di età < 5 anni, nei quali è, però, stata valutata esclusivamente la sicurezza del farmaco. È stata, inoltre, effettuata, in 441/463 casi, una estensione “open-label” dello studio fino a 60 settimane, in cui è stato testato il rischio di eventi avversi cardiologici, tramite l'effettuazione di ECG seriati. Infine, gli “endpoints” di efficacia sono stati valutati, in aggiunta, sull'intera casistica dei trial di fase 2 e fase 3 (per un totale di 808 pazienti, di cui 484 trattati).

Gli endpoint primari considerati sono stati:

- La differenza di area sotto la curva nel valore di FEV₁ basale e dopo 4 ore (AUC_{0-4 h})
- Il cambiamento nel valore di FEV₁ in percentuale, rispetto al predetto

Per tali outcomes il campione di pazienti è stato suddiviso in due sottogruppi per età (≤ 11 anni e ≥ 12 anni) e in base all'utilizzo concomitante o meno di un broncodilatatore long acting β₂ agonista (LABA).

Gli endpoint secondari sono stati:

- La differenza di area sotto la curva nel valore di FVC basale e dopo 4 ore
- Il cambiamento nel valore di FVC e FEF₂₅₋₇₅ in percentuale, rispetto al predetto
- Il numero di riacutizzazioni respiratorie nel periodo di trattamento in doppio cieco (valutato tramite il questionario RSSQ)
- La qualità di vita del paziente (valutata tramite il questionario CFQ-R)

Dai risultati dello studio emerge come non ci sia stato un miglioramento statisticamente significativo a favore del farmaco, sia riguardo gli endpoint primari che secondari. Considerando, però, i sottogruppi di pazienti, la differenza FEV₁ AUC_{0-4 h} è maggiore nel gruppo che assume il farmaco tra i soggetti di età ≥ 12 anni (2.58%), o che assumono in concomitanza il LABA (3.40%) o con FEV₁ < 80% (3.00%). Allo stesso modo, facendo riferimento alla totalità della casistica dei trial di fase 2 e 3, il farmaco comporta un beneficio in termini di funzionalità polmonare, ma non modifica il numero di riacutizzazioni respiratorie, né la qualità di vita. Non sono stati, infine, descritti eventi avversi particolari o severi nel gruppo trattato, eccetto una maggiore frequenza di tosse o congestione nasale.

IL COMMENTO DEL CLINICO

I broncodilatatori sono farmaci ampiamente utilizzati nel paziente affetto da FC, tuttavia non esiste al momento una forte raccomandazione per l'utilizzo a lungo termine (1). Lo studio in esame fornisce un messaggio generico: esiste un gruppo di soggetti che si giova di tale terapia, quelli con funzionalità respiratoria più compromessa e spesso con concomitante età maggiore. Tra di essi permane, comunque, una diversa risposta clinica e spirometrica. Quali sono i fattori che ne stanno alla base? È evidente come sia sempre difficile valutare l'efficacia di un farmaco nel paziente affetto da FC, essendo molteplici le variabili da considerare (età, compliance alla spirometria, interazione tra farmaci, condizioni di base, etc.).

Resta il problema nel decidere quando iniziare tali farmaci e quale strumento abbiamo per monitorare il quadro clinico: la valutazione spirometrica pre- e post- è legata spesso alla compliance o alle condizioni cliniche nel momento dell'esame, ma resta l'unico parametro su cui basare l'effetto di un farmaco attivo sull'apparato respiratorio. Emerge, inoltre, che in nessun sottogruppo considerato vi è un vantaggio in termini di numero di riacutizzazioni o qualità di vita del paziente, a differenza di quanto è stato verificato nei pazienti con BPCO (2). Quest'ultimo aspetto credo debba fare riflettere: il broncodilatatore, seppure somministrato in singola dose e con un ausilio molto rapido, è stato aggiunto alla già molteplice terapia quotidiana effettuata nel soggetto con FC, ma non ha avuto un reale beneficio per il paziente. È apprezzabile che gli autori abbiano considerato tra gli outcome, seppur secondari, il miglioramento della qualità di vita. L'auspicio è che la ricerca clinica sia mirata sempre più verso farmaci che non rappresentino soltanto una terapia aggiuntiva, ma rispecchino realmente le aspettative del paziente e valutino come parametro di efficacia la sua soddisfazione.

Un altro aspetto che, a mio avviso, è da sottolineare è la mancanza di mezzi al momento disponibili per studiare la funzionalità respiratoria nel paziente più piccolo.

Table 2

Adjusted mean (SE) changes in FEV₁ AUC_{0-4 h} (percent-predicted) overall—phase 3 trial and pooled phase 2 and 3 trials*, and in patients aged ≤11 years and ≥12 years treated with tiotropium 5 µg or placebo after 12 weeks^a—phase 3 trial.

Treatment	N ^b	Change from baseline	Treatment effect		
		Mean ^c (SE)	Mean ^c (SE)	95% CI	p-Value
Phase 3 trial: Overall, percent -predicted					
Placebo	146	0.87 (0.80)			
Tiotropium 5 µg	292	2.51 (0.57)	1.64 (0.97)	-0.27 to 3.55	0.092
Phase 3 trial: Overall, L					
Placebo	146	-0.011 (0.022)			
Tiotropium 5 µg	292	0.059 (0.027)	0.070 (0.027)	0.017 to 0.124	0.010
Pooled phase 2 and 3: Overall, percent-predicted					
Placebo	315	-0.42 (0.51)			
Tiotropium 5 µg	469	2.20 (0.42)	2.62 (0.65)	1.34 to 3.90	<0.001
Phase 3 trial: ≤11 years, percent-predicted					
Placebo	47	3.96 (1.64)			
Tiotropium 5 µg	94	3.33 (1.14)	-0.63 (2.00)	-4.58 to 3.32	
Phase 3 trial: ≥12 years, percent-predicted					
Placebo	100	-0.71 (0.86)			
Tiotropium 5 µg	198	1.86 (0.61)	2.58 (1.05)	0.50 to 4.65	p value of treatment-by-age interaction 0.26

AUC_{0-4 h}: area under the curve from 0 to 4 h; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; MMRM: mixed-effect model with repeated measures; SE: standard error.

^a Analysis of the FAS study population based on MMRM model. Analysis with imputation on the FAS. Baseline is pre-dose measurement on day 1.

^b This N refers to the number of patients in the FAS.

^c Based on MMRM, with fixed effects of trial (pooled analysis only), treatment, visit, treatment-by-visit interaction, age group (≤11, ≥12 years), baseline, baseline-by-visit interaction (and random effect of center for study 205 + 339 only). Within-patient errors are modeled by unstructured (co)variance matrix.

Come mostrato in Tabella 2, i risultati negativi del trial di fase 3 sono in gran parte dovuti al sottogruppo di pazienti di età ≤ 11 anni, in cui il tiotropio sembra addirittura peggiorare i parametri spirometrici e il placebo avere un effetto benefico nel tempo. Tale dato, risultato simile nel recente studio sul mannitolo per via inalatoria (3), è dovuto da un lato al miglior quadro clinico dei pazienti in età pediatrica (FEV₁ >80%), dall'altro alla scarsa affidabilità della spirometria in questa fascia di età. Gli stessi outcome primari indicano, invece, l'efficacia, seppur modesta del farmaco quando le casistiche dei trial di fase 2 e 3 vengono unificate. Questo dato, nuovamente simile al trial di fase 3 per l'uso del mannitolo (4), sottolinea come i risultati siano molto dipendenti dalla numerosità del campione.

In ultimo, si conferma la difficoltà nell'interpretare la funzionalità respiratoria in relazione all'età, ove si considerino insieme pazienti pediatrici ed adulti. Nello studio in esame viene ripreso un concetto, piuttosto datato, che considera la maturazione del polmone come completa all'età di 12 anni (5) e, su questa base, i pazienti oltre tale età sono ritenuti appartenenti al gruppo di "adolescenti-adulti". Tale omologazione, che viene utilizzata anche per valutare l'efficacia del farmaco, lascia piuttosto perplessi.

Vito Terlizzi, CRR di Napoli (Centro Pediatrico)
(Terlizzivito@libero.it)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:680-9
2. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 7:CD009285
3. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38:1071-80
4. Bilton D, Bellon G, Charlton B, et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12:367-76
5. Wang X, Dockery DW, Wypij D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:75-88

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Gli outcomes primari sono due ("co-primary outcomes"):

- Quanto si modifica, dalla misurazione basale a quella finale (dopo 12 settimane), l'area sotto la curva del valore di FEV₁ tra 0 e 4 ore



- Quanto si modifica, dalla misurazione basale a quella finale (dopo 12 settimane), il valore di “trough FEV1”
Gli outcomes vengono misurati in tutti i soggetti di entrambi i gruppi, e poi si calcola, come “treatment effect”, la differenza tra le medie dei due gruppi.

I seguenti fattori possono rendere meno immediata la comprensione dei risultati:

- Entrambi questi outcomes, trattandosi di FEV1, sono espressi in percentuale del predetto oppure in litri
- Vengono riferiti per il trial di fase 3 e anche per l’insieme dei risultati (pool) del trial di fase 3 e di quello di fase 2
- Vengono forniti anche i risultati per i sottogruppi di età (sotto e sopra i 12 anni)
- Le stime inoltre sono “adjusted”

Limitandoci ai due co-primary outcomes, e per semplicità al solo studio di fase 3:

a) Adjusted changes in FEV1 AUC0–4 h (percent-predicted):

Il gruppo placebo migliora, in media, dello 0.87% mentre il gruppo farmaco migliora del 2.51%. La differenza tra le medie è di 1.64% a favore del farmaco, ma questa differenza non è significativa. Da notare come lo stesso outcome, ma misurato in litri, dia una differenza di 0.070 litri, significativa!

I due sottogruppi di età (percento) vanno in modi assai diversi, infatti:

sotto i 12 anni	sopra i 12 anni
Il gruppo <u>placebo</u> migliora, in media, del 3.96% mentre il gruppo <u>farmaco</u> migliora del 3.33%	Il gruppo <u>placebo</u> peggiora (in media, -0.71%) mentre il gruppo <u>farmaco</u> migliora di 1.86%
La differenza tra le medie è di -0.63% (meglio il placebo) e questa differenza non è significativa.	La differenza tra le medie è di 2.57% (meglio il farmaco), questa differenza è significativa.

b) “Trough FEV1” (percent-predicted):

Il gruppo placebo migliora, in media, dello 0.72% mentre il gruppo farmaco migliora del 2.12%. La differenza tra le medie è di 1.40% a favore del farmaco, ma questa differenza non è significativa. Da notare come lo stesso outcome, ma misurato in litri, dia una differenza di 0.067 litri, significativa!

I due sottogruppi di età (percento) vanno in modi assai diversi, infatti:

sotto i 12 anni	sopra i 12 anni
Il gruppo <u>placebo</u> migliora, in media, del 4.06% mentre il gruppo <u>farmaco</u> migliora del 2.81%	Il gruppo <u>placebo</u> peggiora (in media, -1.29%) mentre il gruppo <u>farmaco</u> migliora del 1.27%
La differenza tra le medie è del -1.25% (meglio il placebo), ma questa differenza non è significativa.	La differenza tra le medie è del 2.56% (meglio il farmaco), e questa differenza è significativa.

Per entrambi gli outcomes, l’interazione trattamento x età non risulta significativa, nonostante la netta differenza di effetto tra le due classi di età.

E’ inoltre sempre utile dare un’occhiata alle disclosures (conflitti d’interesse dichiarati). Ricordiamo la lista degli autori: Felix Ratjen, Paul Koker, David E. Geller, Berengere Langellier-Cocteau, Florence Le Maulf, Sabine Kattenbeck, Petra Moroni-Zentgraf, J. Stuart Elborn.

“FR acts as a consultant for Boehringer Ingelheim and is the principal investigator for this study;
DEG declares no conflicts related to bronchodilators in cystic fibrosis, and is currently employed by AbbVie Inc.;
JSE acts as a consultant for Boehringer Ingelheim and was principal investigator for the phase 2 study.
PK, BLC, FLM, SK and PMZ are employees of Boehringer Ingelheim”.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



MEDICINA DELLE EVIDENZE

a cura di: G. Vieni

LUMACAFITOR-IVACAFITOR (ORKAMBI®) IN FIBROSI CISTICA: LUCI E OMBRE

L'Orkambi® è un preparato farmaceutico che associa due farmaci: lumacaftor, che favorisce la maturazione della proteina CFTR portandola alla sua sede di azione, la membrana cellulare (correttore), e ivacaftor, che potenzia tale proteina una volta arrivata in tale sede (potenziatore).

L'agenzia statunitense per gli alimenti e i farmaci (FDA) ha approvato il 2 luglio scorso il suo uso in malati FC omozigoti per la mutazione F508del con età ≥ 12 anni. Orkambi® è stato sottoposto da tempo anche all'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), che dovrebbe a breve prendere una decisione. Nel caso di approvazione da parte dell'EMA, toccherà all'Agenzia Italiana per i Farmaci (AIFA) prendere una decisione in merito, dovendo fare i conti con il bilancio del Servizio Sanitario Nazionale per l'erogazione del farmaco a carico dello Stato.

Il trial che ha indagato efficacia ed effetti avversi del farmaco è quello pubblicato sul NEJM a maggio 2015 (1).

Si tratta di due studi multicentrici randomizzati, di fase 3, che hanno coinvolto 182 Centri FC nordamericani, europei e australiani: il TRAFFIC e il TRANSPORT. Sono trial in doppio cieco, placebo-controllati, disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza di lumacaftor (VX-809) in combinazione con ivacaftor (VX-770) nei pazienti FC omozigoti per la mutazione F508del di età ≥ 12 anni.

I criteri di eleggibilità per lo studio comprendono valori di FEV₁ compresi tra 40% e 90% predetto ed una malattia in fase di stabilità clinica. L'endpoint primario è stato considerato la variazione assoluta, rispetto al basale, del FEV₁ al termine del periodo di trattamento di 24 settimane, calcolato considerando la media tra la variazione assoluta ottenuta alla 16^a e alla 24^a settimana. Come endpoint secondari sono stati considerati, nello stesso periodo: la variazione relativa del FEV₁ % predetto, la percentuale di pazienti con un incremento relativo del FEV₁ dal basale di almeno il +5% (considerando sempre la media registrata alle settimane 16 e 24), la variazione assoluta dell'indice di massa corporea (BMI), la qualità di vita misurata con questionari specifici validati (CFQ-R), il numero di riacutizzazioni infettive respiratorie.

Tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco o placebo (n=1.108) sono stati inclusi nell'analisi di efficacia e di sicurezza (549 nel TRAFFIC, 559 nel TRANSPORT). I pazienti inclusi nei due studi sono stati randomizzati in 3 gruppi:

- lumacaftor 600 mg una volta al giorno + ivacaftor 250 mg ogni 12 ore

- lumacaftor 400 mg ogni 12 ore + ivacaftor 250 mg ogni 12 ore
- gruppo placebo

La somministrazione dei farmaci è stata fatta per un totale di 24 settimane e tutti i pazienti nello studio hanno continuato le loro terapie di base. I 3 gruppi risultano appaiati per varie caratteristiche basali e per le terapie di base utilizzate; il FEV₁ medio basale nei 3 gruppi è di 61 % predetto. Oltre alle analisi di ognuno dei due studi, viene eseguita un'analisi congiunta dei due studi insieme (Pool).

Le Figure 1 e 2 mostrano i risultati ottenuti sull'endpoint primario. Si osserva che già dal 15° giorno di terapia la variazione media assoluta di FEV₁ % predetto rispetto al basale nei gruppi trattati inizia ad essere significativamente maggiore, e questa differenza si mantiene significativa in tutte le successive rilevazioni (settimane 4, 8, 16 e 24) fino alla 24^a settimana, allorché in entrambi i gruppi di trattamento la variazione risultava significativamente più alta rispetto al gruppo placebo (da +2.6 a +4.0 punti percentuale, p<0.001).

La differenza della variazione media relativa del FEV₁ % predetto fra trattati e controlli era altrettanto significativa e variava tra +4.3% e +6.7% (p<0.001). Tali differenze si mantenevano significative anche nell'analisi per sottogruppi, mostrata in Tabella 1.

In ognuno dei due studi la percentuale di pazienti con un miglioramento di FEV₁ $\geq 5\%$ era significativamente più alta nei due gruppi di trattati. Nell'analisi congiunta dei due studi, la proporzione di pazienti con un miglioramento relativo di FEV₁ $\geq 5\%$ era del 39% e del 46%, rispettivamente per lumacaftor 600 mg x 1 e per lumacaftor 400 mg x 2, del 22% nel gruppo placebo. La proporzione di pazienti con un miglioramento relativo di FEV₁ $\geq 10\%$ era del 24% e del 27%, rispettivamente nei due gruppi di trattati, del 13% nel gruppo placebo (Figura 3).

Nell'analisi congiunta dei due studi si registrava, durante il periodo di trattamento di 24 settimane, una significativa riduzione dei tassi di riacutizzazioni infettive respiratorie nei gruppi trattati rispetto al controllo, rispettivamente del 30% (p=0.001) e del 39% (p<0.001), anche se c'è da mettere in evidenza il basso numero di riacutizzazioni del gruppo controllo, che pregiudica la rilevanza di tale dato.

Miglioramenti statisticamente significativi nei trattati sono stati registrati anche relativamente alla variazione media assoluta del BMI dopo 24 settimane nello studio TRANSPORT (p<0.001) e nell'analisi congiunta (p<0.001), non nello studio TRAFFIC. Per quanto riguarda la qualità di



vita, infine, la differenza fra trattati e controlli raggiungeva la significatività statistica solo per il gruppo LUM (600 mg/die)-IVA nello studio TRAFFIC e per il gruppo LUM (600 mg/die)-IVA nell'analisi congiunta.

Complessivamente la percentuale di pazienti che hanno riportato eventi avversi era sovrapponibile nei gruppi trattati e nel gruppo placebo. Solo il 3.8% del gruppo LUM (600 mg/die)-IVA e il 4.6% del gruppo LUM (400 mg x 2 volte/die)-IVA ha abbandonato lo studio per tali eventi (vs l'1.6% del gruppo placebo), quindi i farmaci sono stati ben tollerati. Gli eventi avversi che hanno portato alla sospensione dello studio sono stati: aumento dei livelli sierici di CPK, emottisi, broncospasmo, dispnea, rash cutaneo, riacutizzazione infettiva respiratoria. Gli eventi avversi riportati più comunemente, indipendentemente dal gruppo di trattamento, sono stati lievi o moderati: riacutizzazione infettiva polmonare, tosse, cefalea, aumento dell'espettorato; si sono verificati più frequentemente nei pazienti trattati rispetto a quelli del gruppo placebo. Il 4.2% di tutti i pazienti trattati, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi, rispetto allo 1.6% del gruppo placebo. Aumento degli enzimi epatici (superiore a tre volte il limite superiore della norma) è stato osservato nel 5.2% dei trattati rispetto al 5.1% del gruppo placebo, mentre un rilevante innalzamento dei test di funzionalità epatica è stato registrato in 7 pazienti trattati rispetto a nessun paziente del gruppo placebo. Dopo la sospensione o interruzione del trattamento di combinazione, i test sono tornati ai valori basali per sei dei sette pazienti, il settimo è migliorato senza tornare ai valori basali.

Gli autori concludono ribadendo l'efficacia del farmaco nel migliorare la funzionalità respiratoria, già dopo 15 giorni di trattamento, nel ridurre il tasso di riacutizzazioni respiratorie e nel migliorare lo stato nutrizionale nel corso di 24 settimane di terapia, mantenendo un buon profilo di sicurezza.

Commento

Lo studio, anzi i due studi, praticamente identici, sponsorizzati dalla Vertex, appaiono ben condotti nella fase di randomizzazione. Viene rispettata la cecità e con l'elevato numero di pazienti arruolati (sample size) la potenza nel rilevare una differenza del 5% nella variazione media assoluta di FEV₁ è del 99%, considerando una deviazione standard dell'8% e una percentuale di persi al follow-up fino al 10%.

Viene correttamente eseguita un'analisi secondo "intention to treat", includendo tutti i pazienti che hanno assunto almeno una dose di farmaco, e i persi al follow-up sono solo una piccola percentuale (<10%).

Purtroppo lo studio, come in tanti altri casi condotti nel campo della FC, ha una durata limitata, di sole 24 settimane. In tale periodo non può essere valutato l'impatto della terapia sulla mortalità, che sarebbe un vero endpoint primario da considerare, soprattutto quando si parla di farmaci estremamente costosi. Pertanto viene preso in considerazione il "solito" FEV₁ come endpoint primario, vista la sua correlazione con la mortalità. E come al solito viene presa in considerazione la sua variazione media assoluta rispetto al valore basale durante e soprattutto alla fine del periodo (breve) di trattamento. In termini di variazione

media assoluta si ottengono delle notevoli differenze, statisticamente significative, a vantaggio dei trattati rispetto al gruppo placebo. Però questi risultati rappresentano solo delle medie.

Infatti, come sottolineato nell'analisi di Roberto Bozzetti pubblicata sul sito della SIFC, c'è un'elevatissima variabilità dell'effetto, come mostrato nella Figura 4 pubblicata dagli autori: vi sono soggetti che con il trattamento migliorano, anche parecchio, e altri che peggiorano, anche parecchio. In termini di variazione assoluta si passa da miglioramenti dell'ordine di +10 punti (% predetto) a peggioramenti di -10 punti in poche settimane. Questo vale sia per i trattati che per i controlli, con i primi che vanno un po' meglio dei secondi: avendo, complessivamente, poco più della metà dei primi aveva variazioni positive e poco meno della metà aveva variazioni negative. In tale contesto è fondamentale poter valutare la distribuzione delle risposte cliniche, non presentata dagli autori anche se inizialmente promessa (cioè un grafico/tabella riportante ad esempio il numero di soggetti con variazione assoluta di FEV₁ alla settimana 24 ≥10 punti (% predetto), fra 7.5 e 10 punti, fra il 5 e 7.5 punti e così via).

Infatti, piuttosto che l'incremento relativo maggiore o uguale al 5% o 10% della percentuale del FEV₁ rispetto al basale sarebbe importante conoscere la proporzione di soggetti che vanno oltre queste soglie, considerando l'incremento assoluto del FEV₁, % predetto rispetto al basale, in quanto, come sottolineato da Buzzetti, le variazioni relative sono totalmente inaffidabili. Ad esempio, se un paziente passasse da 60% a 90% predetto e un altro da 90% a 60%, la media delle variazioni assolute sarebbe pari a zero. Le variazioni relative invece sarebbero rispettivamente +50% e -33.3%, con una media di circa +8.3%.

Per avere una idea più precisa dell'efficacia di lumafactor-ivafactor, quindi, non possiamo affidarci alle medie, ma dobbiamo prendere in considerazione un altro parametro, calcolabile dallo studio: l'NNT ("number needed to treat"), ossia il numero di pazienti che dobbiamo sottoporre a terapia, in questo caso per 24 settimane, per avere un paziente che risponde al trattamento. Nell'appendice online dell'articolo gli autori considerano rilevante un aumento relativo del valore di FEV₁ rispetto al basale di almeno il 5% o il 10%. Considerando tale outcome l'NNT, calcolato da Buzzetti risulta, rispettivamente, tra 4-6 e 7-9 per i due parametri. Il costo stimato del farmaco è intorno a 250.000 dollari/anno/paziente. Se volessimo fare considerazioni economiche dovremmo moltiplicare il costo annuo per paziente per 4-6 o 7-9, a seconda che si consideri l'incremento del 5% o del 10%, rispettivamente, per ottenere la cifra complessiva che il Sistema Sanitario Nazionale dovrebbe spendere annualmente per far sì che un paziente tragga beneficio dal farmaco, cioè abbia un aumento rilevante della funzionalità respiratoria. A conti fatti si ottiene un costo annuo di circa 1-1.5 milioni o 1.75-2.25 milioni di dollari. La Tabella 2, elaborata da Buzzetti, riporta in maniera riassuntiva i valori di NNT per gruppo di trattamento e i costi annui per singolo paziente. Sono costi impressionanti, a mio parere non completamente giustificabili dai soli risultati di tale studio, le cui lacune andrebbero colmate prima di poter pensare di investire tali cifre, ad esempio con la realizzazione di studi osservazionali prospettici di fase IV, che consentano di valutare l'effectiveness, ossia il beneficio del farmaco quando utilizzato nella pratica clinica, in un contesto

assistenziale e in popolazioni con caratteristiche diverse da quella inclusa nello studio. Uno studio osservazionale di fase IV permetterebbe inoltre di valutare i benefici su un più lungo periodo del farmaco e di meglio indagare i suoi eventuali effetti avversi quando utilizzato su più larga scala e nel lungo periodo, cosa che ancora non conosciamo.

Buzzetti propone due interessanti idee, da me pienamente condivise:

- provare il farmaco per un determinato periodo di tempo, verificando l'effetto sul raggiungimento di un prestabilito valore di FEV₁, in modo da continuarlo solo nei soggetti nei quali si dimostri un rilevante beneficio. In questo modo si dovrebbero identificare i responders e i non responders.

Un'ipotesi potrebbe essere studiare la predittività della risposta immediata (a 2 o 4 settimane) sulla risposta a 24 settimane e oltre, cosa per la quale servono dati longitudinali di ogni paziente. Il poter identificare precocemente i responders farebbe risparmiare una grande quantità di risorse e potrebbe essere molto costo/efficace, in quanto il farmaco potrebbe essere utilizzato nel lungo termine solo nei responders e sospeso in tutti gli altri pazienti

- è ipotizzabile e auspicabile che presso l'AIFA si possa discutere di accettare l'uso del farmaco in "risk-sharing" con l'industria, che sarebbe tenuta a rimborsare i costi al SSN laddove il farmaco non funzionasse (come già fatto per altri farmaci).

I costi di lumafactor-ivafactor vengono messi in evidenza anche in una recente lettera all'editore (2), in cui Rehman et al., oltre a sottolineare la limitata inclusione nello studio di pazienti FC con FEV₁ basale < 40%, nei quali l'efficacia di lumafactor-ivafactor andrebbe valutata, mettono in evidenza l'elevato costo del farmaco in rapporto alla sua effettiva efficacia, che sembra rientrare nei range di efficacia visti in altri studi condotti su pazienti FC con altre specifiche terapie inalatorie (meno costose), cosa che mette in discussione il suo rapporto costo/efficacia, che pertanto andrebbe attentamente valutato.

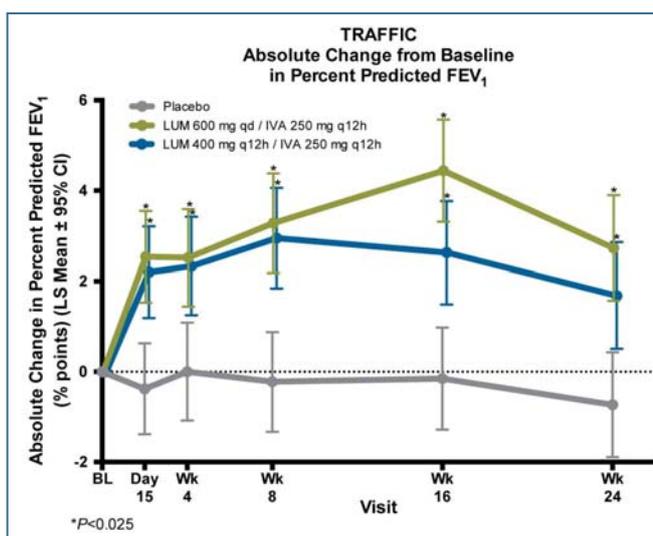


Figura 1. Studio TRAFFIC, variazione media assoluta del FEV₁ % predetto dal valore basale nei 2 gruppi di trattamento e nel gruppo placebo

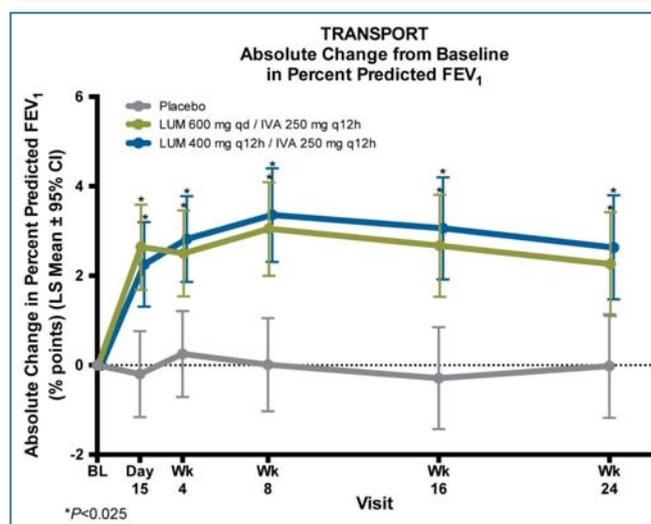


Figura 2. Studio TRANSPORT, variazione media assoluta del FEV₁ % predetto dal valore basale nei 2 gruppi di trattamento e nel gruppo placebo

B Subgroup Analysis of the Change from Baseline in Percentage of Predicted FEV₁

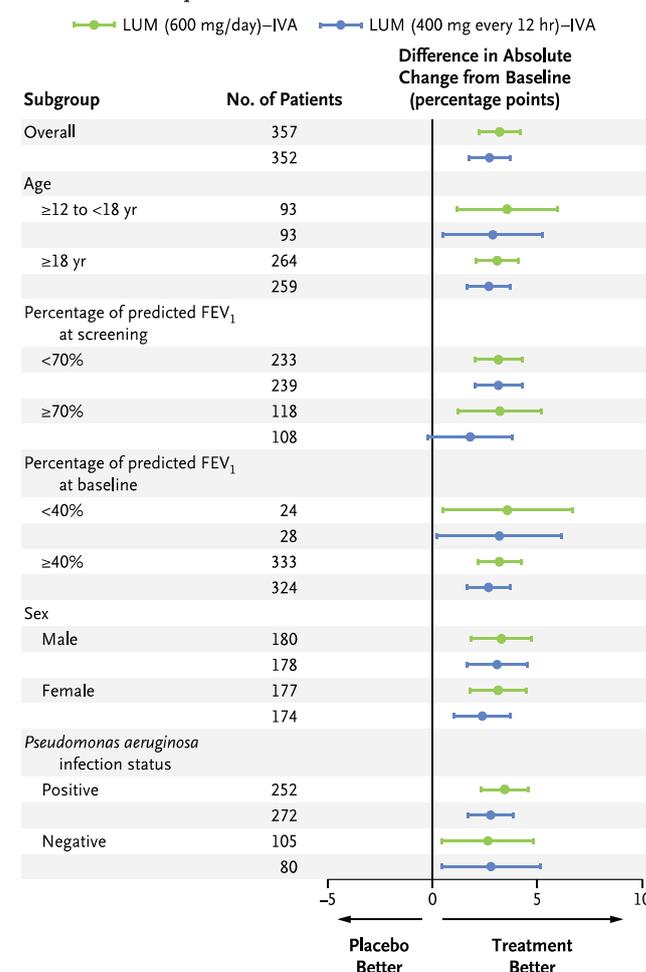


Tabella 1. Analisi per sottogruppi della variazione media assoluta del FEV₁ % predetto dal valore basale nei 2 gruppi di trattamento e nel gruppo placebo

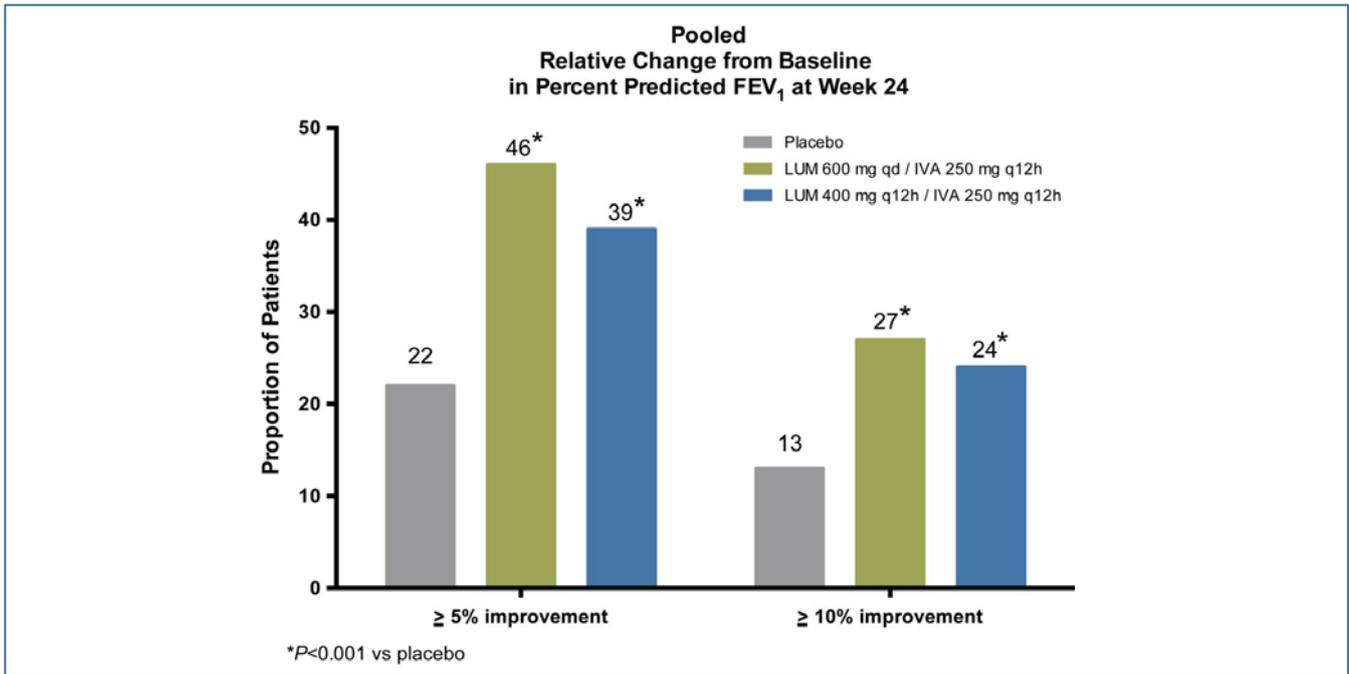


Figura 3. Variazione relativa del FEV1 % predetto dal valore basale nei 2 gruppi di trattamento e nel gruppo placebo

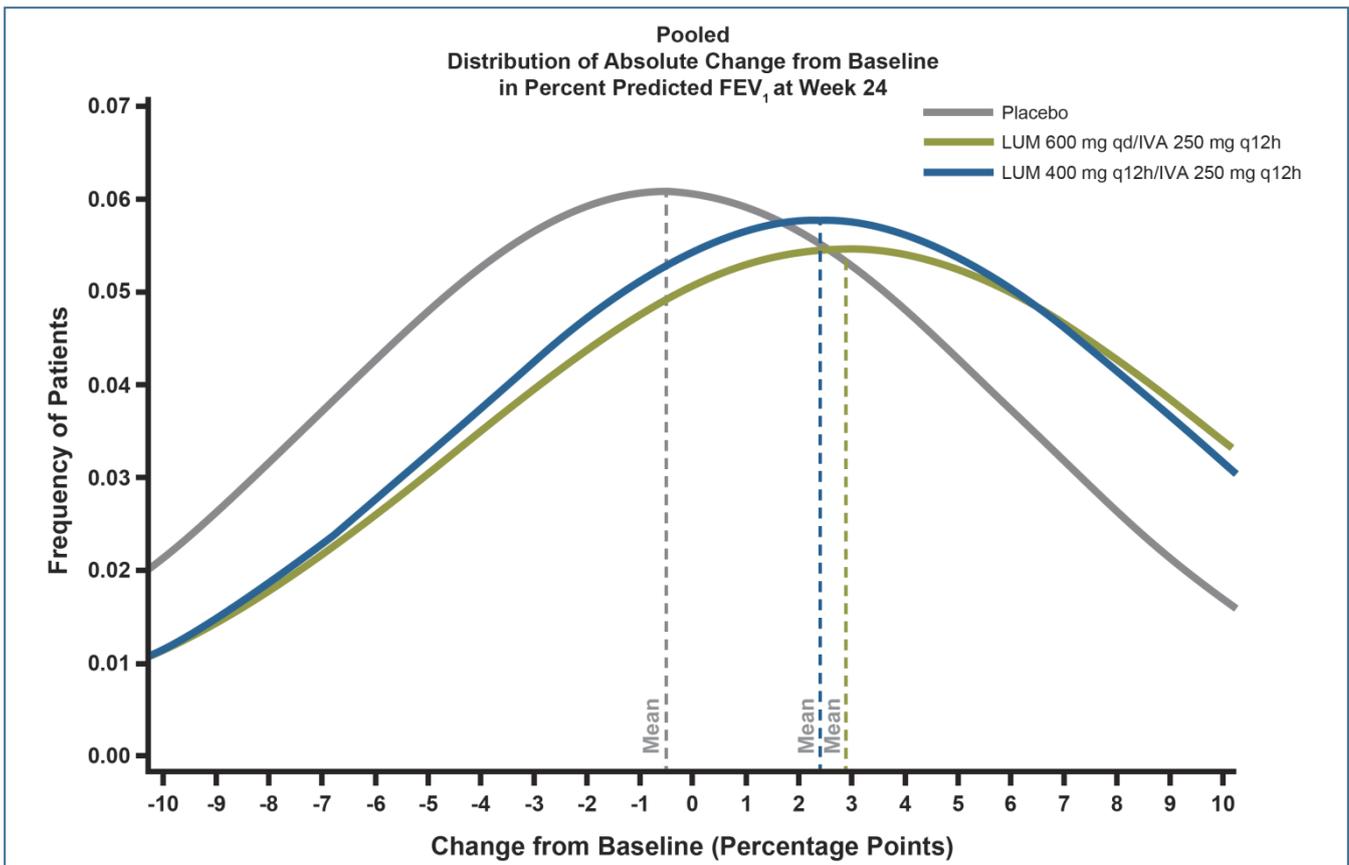


Figura 4. Distribuzione della risposta della funzionalità respiratoria per ogni gruppo di randomizzazione: variazione assoluta della percentuale di FEV1 % predetto alla settimana 24 (analisi congiunta dei due studi TRAFFIC e TRANSPORT)

		NNT	limiti intervallo di confidenza 95%		costo \$ (250.000 \$/ anno x paz)	limiti intervallo di confidenza 95%	
			da	a		da	a
Incremento FEV1 almeno del 5%	LUM 600 mg qd + IVA 250 mg q 12 h	4	3.3	5.8	1.000.000	825.000	1.450.000
	LUM 400 mg q 12 h + IVA 250 mg q 12 h	6	4.2	9.6	1.500.000	1.050.000	2.400.000
Incremento FEV1 almeno del 10%	LUM 600 mg qd + IVA 250 mg q 12 h	7	5.9	12.0	1.750.000	1.475.000	3.000.000
	LUM 400 mg q 12 h + IVA 250 mg q 12 h	9	6.0	18.4	2.250.000	1.500.000	4.600.000

Tabella 2

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

(giuseppevienil@libero.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. NEJM 2015; 373:220-31
2. Rehman AR, Ul-Ain Baloch N, Janahi IA. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. NEJM 2015; 373:1783-4

NOVITÀ DALLA SIFC



INVITO AL DIBATTITO SUL FARMACO ORKAMBI

Cari colleghi,

come ben sapete l'associazione lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) è in commercio negli Stati Uniti. Il farmaco è ora in fase di valutazione presso l'European Medicine Agency (EMA), che probabilmente si esprimerà favorevolmente entro la fine dell'anno. Sarà poi il turno di AIFA di esprimere un parere sulla commercializzazione in Italia, sui costi e su eventuali limiti prescrittivi. Vi ricordo che Orkambi ha indicazione esclusivamente nei pazienti con fibrosi cistica dai 12 anni di età e omozigoti per la mutazione F508del. Nonostante l'autorizzazione di AIFA non sia imminente, è possibile che altri meccanismi prescrittivi vengano messi in atto in tempi brevi, come la richiesta di utilizzo del fondo AIFA 5% per accesso a farmaci non registrati in Italia (art. 48 D.L. 30/09/2003 n. 269 convertito alla Ln 328 del 24/11/2003), l'utilizzo della legge 648 o un programma di uso compassionevole che Vertex potrebbe proporre. I principali risultati clinici a disposizione si basano su un ampio trial clinico, che ha mostrato risultati statisticamente significativi ma decisamente inferiori a Kalydeco nei pazienti con mutazioni gating e con rilevanza clinica paragonabile a quella di precedenti farmaci meno innovativi. Vanno anche ricordati altri fattori di notevole rilevanza: il costo estremamente elevato (negli Stati Uniti circa 250.000 euro/anno/paziente); il numero di potenziali utilizzatori, considerevolmente superiore a Kalydeco (circa un migliaio in Italia); la grande aspettativa che si è (ed è stata) creata tra i pazienti; nuovi correttori e potenziatori sono in studio, soprattutto in fase I e II, e una ipotesi di lavoro è che vi sia necessità di più correttori per superare i difetti multipli, prodotti dalla mutazione F508del. Per tutti questi motivi, SIFC crede sia opportuno che si apra un dibattito sul farmaco e sul suo uso, con l'auspicio di identificare comportamenti condivisi tra tutti i Centri. Troverete sul sito web della SIFC alcune pubblicazioni e dei documenti prodotti da un iniziale gruppo di lavoro (Braggion, Buzzetti, Castellani, Mastella, Magazzù, Minicucci, Salvatore). Vi chiedo lo sforzo di leggere la documentazione che vi mettiamo a disposizione e di partecipare al forum di discussione dicendo la vostra. Per partecipare è necessario registrarsi. In caso di difficoltà potete contattare Fabio Majo, fabio.majo@opbg.net, coordinatore insieme a Donatello Salvatore del sito web SIFC.

Grazie

Carlo Castellani

Questo è l'invito di Carlo Castellani a discutere, che trovate nel sito web della SIFC. Un ampio dibattito è auspicabile e rilevante. Partecipiamo quindi numerosi!

(www.sifc.it/contenuti/notizie/orkambi-luci-e-ombre-ne-discutiamo)

http://www

WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

<https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/CF-Mutations-Video-Series/>

The screenshot shows a web browser window displaying the Cystic Fibrosis Foundation website. The browser tabs include 'ORKAMBI™ (lumacaftor)/ivaca...', 'CF Mutations Video Series | C...', and 'Malattia Di Gaucher'. The address bar shows the URL 'https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/CF-Mutatioi' and the search term 'gaucher'. The website header features the Cystic Fibrosis Foundation logo and navigation links: 'About Us', 'News', 'Blog', 'Events', 'WHAT IS CF?', 'LIVING WITH CF?', 'FOR CAREGIVERS', 'OUR RESEARCH', 'GET SUPPORT', 'Donate Now', and 'Take Action'. The main content area is titled 'CF Mutations Video Series' and includes the text: 'Learn more about specific CF gene mutations in this four-part video series.' Below this, there are social media sharing options and a 'Print' icon. The text explains that researchers have identified more than 1,800 mutations in the cystic fibrosis gene, grouped into classes or types based on their effect on the CFTR protein. It also mentions that these classes help scientists and doctors understand CF and develop new therapies. A 'RELATED TOPICS' section lists 'TESTING FOR CF', 'KNOW YOUR MUTATIONS', and 'MUTATION ANALYSIS PROGRAM'. At the bottom, there is a video player with a 'PLAY ALL' button and a thumbnail image of a DNA double helix with a protein structure.

Segnaliamo questa interessante pagina all'interno del sito web della Cystic Fibrosis Foundation. Essa contiene 4 interessanti ed esplicitivi video che illustrano il ruolo di alcune mutazioni (F508del, mutazioni non sense, mutazioni gating, e R117H) dal punto di vista clinico e biologico. Utili per presentazioni ad un pubblico laico, e non solo.



<http://www.orkambihcp.com/webcast>

ORKAMBI™ (lumacaftor/ivacaftor) WEBCAST

ORKAMBI for Treatment of CF in Patients Age 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del Mutation

To help you learn more about ORKAMBI, view the pre-recorded webcast below, presented by renowned physicians **Bonnie Ramsey, MD** and **Michael Konstan, MD**.

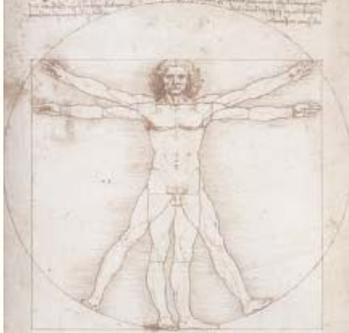
IMPORTANT SAFETY INFORMATION FOR ORKAMBI™ (lumacaftor/ivacaftor)

Use in Patients With Advanced Liver Disease

- Worsening of liver function, including hepatic encephalopathy, in patients with advanced liver disease has been reported in some patients with CF while receiving ORKAMBI. Use ORKAMBI with caution in patients with advanced liver disease and only if the benefits are expected to outweigh the risks. If ORKAMBI is used in these patients, they should be closely monitored after the initiation of treatment and the dose should be reduced

[Liver-related Events](#)

Questa pagina è all'interno del sito del farmaco Orkambi nella pagina dedicata ai medici americani. In particolare è disponibile un webcast, dove i Professori Ramsey e Konstan descrivono il ruolo di questo farmaco innovativo ancorchè discusso per il trattamento dei pazienti FC omozigoti per la mutazione F508del.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

LA MEMBRANA AMNIOTICA NELLA MEDICINA E NEL FOLKLORE (SECONDA PARTE)

La membrana amniotica ha delle proprietà taumaturgiche riconosciute fin dall'antichità (Forbes 1953). E' la famosa "camicia" che porta fortuna a chi nasce rivestito da essa, nonché, essiccata e appesa al collo, può far prevedere il futuro, conferisce uno status di sacer al portatore, come si può vedere dalla seguente ballata di tradizione inglese:

«Una ragazza nata a Giugno con la camicia
Si sposerà, avrà figli e li allevierà tutti,
Ma una ragazza che si sposerà a Luglio con la camicia,
Perderà la camicia e morirà da giovane. Ad ogni mese inoltre fortuna verrà fornita con la camicia
Se messa al sicuro.
Se persa lei può piangere:
Perché sfortuna su di lei cadrà.
Per l'uomo è fortuna - nascerà quando può -
È sicuro tenerlo a mente,
Ma in caso di smarrimento egli commetterà
Cattive azioni per molti giorni».¹

Essa ha inoltre un potere molto forte come amuleto contro gli annegamenti, il prototipo di questa protezione è molto antico. Omero narra che Ulisse fu salvato dalla dea Leucotea che gli offrì un velo magico. In un dipinto "sincronico" del Maestro Didone (Figura 1), Hermes è a colloquio con Calipso sull'isola di Ogiia ed è raffigurato mentre ordina alla regina dell'isola di consentire all'eroe di ripartire, mettendogli a disposizione il materiale per consentirgli di costruirsi una zattera. Sulla stessa isola subito a destra, infatti, ritroviamo di nuovo la figura di Calipso che osserva Ulisse mentre costruisce la zattera che lo riporterà in mare. Al centro in basso l'eroe, liberatosi delle pesanti vesti, in seguito ad una tempesta (provocata dai venti scatenati da Nettuno) che lo scaraventa in mare, figura aggrappato alla propria zattera mentre viene salvato da Leucotea che, in suo aiuto, gli porge il bianco velo che lo avrebbe accompagnato, preservandolo dalle sventure, fino alla terra ferma.

«Lo vide la figlia di Cadmo, l'no bella caviglia,
la Dea Bianca, mortale un tempo dalla parola umana;
poi nella distesa del mare ebbe insorte l'onore dei numi.
Ella ebbe pietà d'Odisseo, ch'errava in preda all'angoscia,
e come una folaga alata venne fuori dall'acqua,
sedette sopra la zattera e gli parlava parola:
"Infelice, perché Posidone Enosietono
t'odia paurosamente, e tanti mali ti semina?
ma non potrà distruggerti, per quanto lo brami.
Fà dunque a mio modo, che non mi sembri uno sciocco:
togliti queste vesti, in preda ai venti la zattera
lascia, e a forza di braccia, nuotando, avvicinati
alla terra Feacia, dove è fato per te di salvarti.
E tieni questo velo, sotto il petto distendi,
immortale: non avrai più timore di soffrire o morire».

¹ Fairfax-Blakeborough J., *Folklore: Causals, "Notes and Queries"*, XII January 6, 1923, 9-10.



«Appena avrai toccato con le mani la terra,
seigliolo e seaglialo ancora nel livido mare,
molto lontano da terra, ma tu voltati indietro”.
Così dicendo gli diede il velo la dea,
e lei di nuovo nel mare s’immersa,
come una folaga: la coprì il flutto nero».²



Figura 1. Maestro Didone, *Le imprese di Odisseo*, 1450 c., coperchio di cassone fiorentino.³

“Il velo della Madonna” – come era anche chiamato - veniva usato anche, al momento della nascita, per predire il futuro del neonato. Con l’*amniomanzia*, ovvero l’ispezione della camicia, si poteva dedurre tale futuro dal colore della membrana che rivestiva il nascituro. Levino Lemnio, nel suo *De Miraculis Occulta Naturae*, pubblicato per la prima volta nel 1559, riferisce che le membrane di color nero fanno presagire incidenti, disgrazie, e la persecuzione da parte di spiriti malvagi a meno che «la membrana non sia rotta e data da bere, che – contro la mia volontà – potrebbe aver fatto a grave danno al neonato». Ma se la membrana è rossa o rimane ancorata alla sommità della testa, ci si aspetta che il bambino avrà un futuro di grande fortuna.⁴ Altri riportano che se la “camicia” è bianca (cioè senza colore) o rossa porterà buona sorte; se, invece, nera o color del piombo, il bambino sarà sfortunato. In Herzegovina si credeva che un neonato nato con un amnio di color nero sarebbe diventato una strega o uno stregone a meno che, la prima notte dopo la nascita, una donna non portasse la camicia sul tetto ed annunciasse che «un bambino è nato nella nostra casa in una camicia insanguinata» [*Hemde*].⁵

I benandanti e la membrana amniotica

Come abbiamo visto (in *Orizzonti FC*, vol. 12, n. 2, 2015), la nascita “en caul” poteva avere, oltre che un significato positivo, anche uno nondimeno “oscuro” o completamente negativo: i “nati con la camicia” potevano vedere spiriti non sempre benigni o anche diventare vampiri. E potevano anche diventare streghe o stregoni. I benandanti, gli adepti di una setta sparsi in tutto il Friuli, soprattutto orientale, che fanno la loro comparsa nel ‘500 e subiscono una sorta di *damnatio memoriae* nel ‘600, furono in seguito assimilati alle streghe, anche se inizialmente ingaggiano delle battaglie per la fertilità proprio contro di esse. Secondo le testimonianze dei processi raccolti da Carlo Ginzburg, i benandanti vanno “in spirito”, lasciato il corpo, ad un incontro segreto con le streghe; ivi combattono loro con canne di finocchio, le streghe con canne di sorgo una sorta di battaglia per la fertilità: se vincono i benandanti ci sarà fertilità nei campi, se vincono le streghe ci sarà carestia. Una caratteristica dei benandanti è quella di essere legati da un elemento comune: l’esser nati con la camicia, cioè involti nella membrana amniotica. Il finocchio è una pianta da sempre legata al serpente, animale legato alla “rinascita”, in quanto può scomparire nelle fenditure del sottosuolo e ritornare come uscito dal letargo e, come tale, è emblema lunare e della fecondità della vita. Secondo antiche tradizioni a

² Omero, *Odissea*, libro V, vv. 333-353. Versione di Rosa Calzecchi Onesti. Torino, Giulio Einaudi editore, 1963 e 1989.

³ Cfr. Lorandi M., *La figura di Ulisse nella pittura a fresco del Cinquecento italiano*, Milano, Jaca Book, 1995, p. 108.

⁴ Forbes T.R., *The Social History of the Caul*, 1952, p. 497, cita da una edizione inglese del 1658, *The secret miracles of nature*, London, Jo. Streater, p. 105.

⁵ Forbes T.R., *op. cit.*, p. 497.

far “rinascere” il serpente contribuiva anche il finocchio. Si credeva infatti che quando questi animali lo assaggiavano potevano ringiovanire e che anche gli anziani ne potevano trarre beneficio (Omicciolo Valentini, 2010: 90-91). Quindi appare chiaro l'uso del finocchio come mediatore della fertilità dei campi da parte dei benandanti.

Nella ricostruzione degli interrogatori a due benandanti friulani fatta dal Ginzburg, il banditore Battista Moduco asserisce di aver avuta la «camisciola» **entro cui era nato dalla propria madre e di essere stato avvertito da ella di portarla sempre con sé. D'altro canto, Paolo** Gasparutto, l'altro benandante, confessa di aver ricevuto la camisola da un angelo che gli aveva anche detto che sarebbe andato di notte a combattere con gli stregoni. L'esser nato con la camicia o possederla equivale ad essere predestinati alla “professione” di benandanti. Che i bambini nati con la camicia fossero condannati a divenir addirittura stregoni è tradizione viva nel folklore di molte parti d'Italia, compresi il Friuli e l'Istria (Ginzburg 1996: 24-25). Si pensi alla deposizione resa il 17 maggio 1591 davanti all'Inquisizione veneziana dal cappuccino fra' Pietro Veneto, guardiano del monastero di Santa Caterina di Roveredo: «...et è opinione de alcuni, che quelli che nascono con la camisola siano sforciati in strigozzo»⁶. Agostino de Musi (detto anche Agostino Veneziano), incisore (Venezia 1460 ca. – dopo 1536) ne *Lo stregozzo* ci propone un'andata alla noce di Benevento, cioè al Sabba delle streghe (Figura 2). Si nota soprattutto una strega che cavalca un grosso scheletro d'animale trainato da due giovani adepti e affiancato da un caprone e dal basilisco (incrocio velenoso tra gallo e rospo) qui ridotto ad uno scheletro.⁷



Figura 2. Agostino de Masi, *Lo Stregozzo*, 1515-1525, British Museum, Londra.

Alcuni benandanti inoltre escono la notte, non per combattere con streghe e stregoni, ma per vedere i morti, permettendo di collegare un altro ciclo di credenze, quello della “processione dei morti”, a quello dei benandanti di tipo “fertile”. E questo, per Ginzburg, chiarisce il significato della condizione materiale che lega tutti i benandanti: l'esser nati con la camicia. La “camicia” è considerata, in alcune tradizioni popolari europee e non solo europee, come la sede dell’“anima esterna”. Essa appare perciò legata al mondo delle anime vaganti, dei morti anzitempo: un ponte di passaggio, un tramite tra il loro mondo e il mondo dei viventi. Ciò spiega come in alcuni paesi – per esempio la Danimarca – si attribuisca ai nati con la camicia la virtù di vedere i fantasmi (Ginzburg 1996: 93). Cioè, la “camicia” diventa la condizione necessaria, agli occhi dei benandanti, per “uscir fuori”, ovvero di uscire “in spirito”. Ginzburg (1996: 94) spiega quindi che: «Il contadino friulano del '500 che aveva la ventura di nascere con la camicia apprendeva dunque ben presto [...] di essere nato sotto un “pianeta” speciale. La “camicia” portata al collo, talvolta benedetta da un sacerdote, lo legava ad un destino al quale era impossibile sottrarsi. Arrivato all'età virile, in un giovedì delle quattro tempora⁸, il benandante avrebbe iniziato la sua “professione” piombando in un letargo misterioso, popolato di figure e di eventi, destinati a ripetersi, con minime variazioni, per anni, in cui trovavano sfogo aspirazioni e timori collettivi – il terrore della carestia, la speranza di un buon raccolto, il pensiero dell'oltretomba, la nostalgia senza speranza per i trapassati, l'ansia per la loro sorte ultraterrena».

A quest'oggetto (la “camicia”, o seconda) risultano connesse, in una serie di testimonianze sincrone soprattutto di ambiente friulano, varie superstizioni: essa protegge i soldati dai colpi, allontana i nemici, aiuta persino gli avvocati a vincere le cause.

In un processo celebrato a Feltre nel 1588 si parla di una donna, sospettata di stregoneria, che «aveva una camisuola

⁶ Archivio di Stato di Venezia, S. Uffizio, b. 68, processi di Latisana. Per le sopravvivenze nel folklore friulano e istriano, cfr. C. Ginzburg, *I benandanti*, p. 25, nota 4. Il motto veneziano “andare in striozzo o strigozzo” significava andare al banchetto notturno della strega con il demonio (cfr. G. Albricci, *Lo Stregozzo di Agostino Veneziano*, in “Arte Veneta”, XXXVII, 1983). Ovidio nei *Fasti* faceva derivare la parola strega da certi orrendi rumori notturni: “Est illis strigibus nomen, sed nominis huius/ causa, quod horrenda stridere nocte”.

⁷ G. Milesi, *Dizionario degli incisori*, Milano, Minerva Italica, 1982, p. 175. Sulla fortuna della incisione di Agostino Veneziano cfr. D. D'Anza, *Joseph Heintz il giovane. Pittore nella Venezia del Seicento. Tesi di Dottorato di Ricerca nel SSD L-ART/02*, 2008, pp. 78-79: «La fortuna dell'incisione di Agostino Veneziano è testimoniata dalla fedele riproduzione ad olio su rame di cm 33 x 63 conservata al Wellington Museum di Londra e intitolata *Ecate, avvicinata, in virtù della firma apocrifa apposta, a Ribera*», oltre che dall'olio su tela del pittore svizzero Joseph Heintz il giovane denominato *L'elisir della giovinezza, che riprende fedelmente lo stregozzo di Agostino Veneziano*

⁸ Sono quattro serie di tre giorni di digiuno e di astinenza, istituite dalla Chiesa al principio delle quattro stagioni dell'anno.



benedetta, la qual portava suo marito, et che haveva virtù contra li nemici, che l'homo non potesse essere offeso da loro, et che ha potuto haver per essa 25 ducati, et non l'ha voltura dare, ne venderla...» (Ginzburg 1996: 23 e nota 2). La stessa credenza è testimoniata in processi friulani posteriori: così il 25 dicembre 1647, due donne di Udine sono processate dal Sant'Uffizio per aver posto sotto l'altare di una chiesa una «camisiutta» **per farvi dir sopra alcune messe e poi inviarla a un giovane che era alla guerra, in modo da assicurargli l'invulnerabilità. Ma le virtù della «camisiutta» erano anche di altro tipo: in un processo piacentino del 1611 si dice che un avvocato friulano, Giovanni Bertuzzi di Nimis, si era appropriato dell'amnio entro cui era nato un suo figlioccio «et con quella camisa vinceva tutte le liti» (Ginzburg 1996: 24 e nota 2). L'amnio era inoltre usato dalle streghe per preparare la cosiddetta «carta vergine» che veniva impiegata in incanti di vario genere. Quindi la membrana amniotica è un oggetto dalle virtù magiche; e per accrescere queste virtù alcuni usavano farvi celebrare sopra delle messe, secondo una pratica superstiziosa già al tempo di san Bernardino da Siena, che l'aveva condannata in una delle sue prediche⁹.**

La membrana amniotica e le streghe siciliane

Nella Sicilia dell'Inquisizione (dal 1500 al 1782) l'attività di cui i guaritori e le guaritrici si occupano sono la febbre *terzana*, *quartana*, *quintana*, *sexana*, *septana*, *novenaria* e *decimaria*, il mal di testa, l'impotenza, le piaghe, le malattie degli occhi, dello stomaco, dei reni, ecc. La cura viene effettuata con erbe, profumi, suffumigi, a volte mischiate con erbe, minerali (il piombo) o pietre (la calamita), altre volte con l'uso appropriato delle membrane amniotiche ridotte in polvere, portate addosso in appositi sacchetti, mangiate con il cibo o sciolte nel vino e nelle bevande profumate (Messena 2012: 92, 107). La membrana amniotica largamente usata nella composizione delle pozioni magiche, contiene una serie di principi attivi, come gli estrogeni, che potenziano le difese immunitarie dell'organismo (Messena 2012: 107, nota), e questa considerazione è assolutamente in linea con quanto oggi noi sappiamo con le proprietà immunomodulanti delle membrane amniotiche. Una delle modalità d'uso delle membrane amniotiche nell'attività dei guaritori siciliani è la *polizza*, ovvero oggetti magici, simili agli amuleti, costituiti da un contenitore, ossia da un *oggetto magico*, e da un contenuto, ossia da una *formula magica*. Il contenitore può essere un foglio di pergamena, una fava, un lupino, come anche una membrana amniotica disseccata (Messena 2012: 112 e nota). Le membrane amniotiche vengono usate dai guaritori come panacea universale: un teste ha sentito un accusato di negromanzia chiedere ad una sua parente incinta di conservargli, dopo il parto, la membrana amniotica e la donna promettergliela (Messena 2012: 145-146). Una pozione magica preparata da un'inquisita per stregoneria consiste di acqua benedetta prelevata da tre chiese lontane l'una dall'altra, unita a diverse erbe, perle, ambra, corallo, membrana amniotica macinata di bambino nato da poco (Messena 2012: 162).

Nel folklore popolare siciliano, le membrane amniotiche vengono anche usate in cerimonie a cui partecipano le *donne di fora* siciliane, da identificare in esseri fatati che vengono distinte in *donne di fora-fate*, maestre di magia venute dall'aldilà, e *donne di fora-streghe*, che sono le allieve delle prime. Mentre le *donne di fora-fate* sono realtà spirituali, le *donne di fora-streghe* sono in carne ed ossa e partecipano al sabba bianco, presieduto dalle donne e dagli uomini fatati, nelle notti di martedì, giovedì e sabato, recandosi in groppa ad animali, e percorrendo grandi distanze. Le cerimonie a cui si dedicano le *donne di fora* sono talvolta identificabili con la magia nera e la negromanzia. Per cui cercano il contatto con il demone, adoperano budella di bambino e di uomo, grasso di impiccato, sangue di mestruo, nonché le membrane amniotiche (Messena 2012: 93-94).

Brevi cenni anatomici e funzionali sulla membrana amniotica

Il sacco amniotico fa parte, con la placenta, degli annessi fetali. Avvolge il bambino e contiene il liquido amniotico, che gli consente di muoversi ed essere protetto. Il liquido infatti assorbe gli urti e previene aderenze dell'embrione all'amnio. Durante il travaglio, quando l'utero si contrae, la presenza del liquido amniotico permette che la pressione esercitata dal muscolo uterino si distribuisca uniformemente su ogni punto della superficie del corpo del feto, riducendo al minimo lo stress e consentendo al bimbo di adattarsi al canale del parto.

La membrana amniotica è costituita da più strati sovrapposti (Figura 3):

- strato epiteliale, formato da un epitelio semplice (derivato dall'epiblasto)
- una membrana basale
- uno stroma mesenchimale avascolare (derivato dal mesenchima extraembrionale), a sua volta divisibile in:
 - strato fibroso compatto
 - strato dei fibroblasti
 - strato spongioso o zona intermedia

⁹ S. Bernardino da Siena, *Opera Omnia*, t. I, Florentiae, ad Claras Aquas, 1950, p. 116.

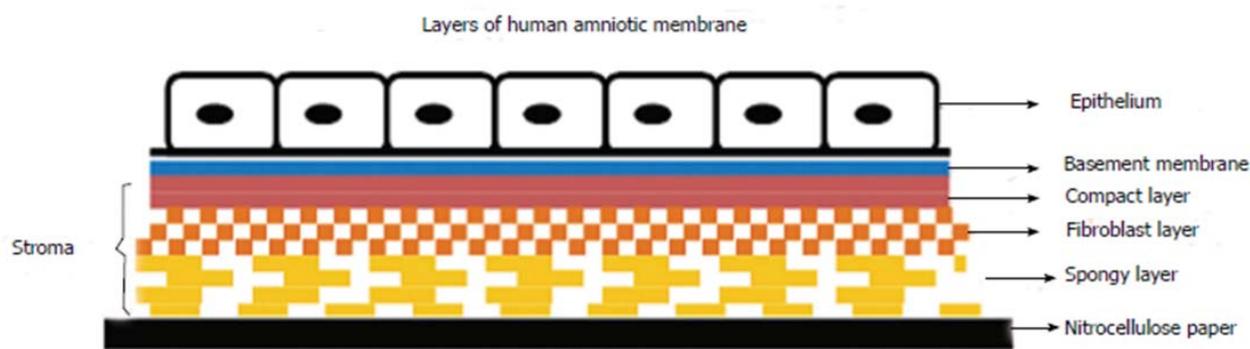
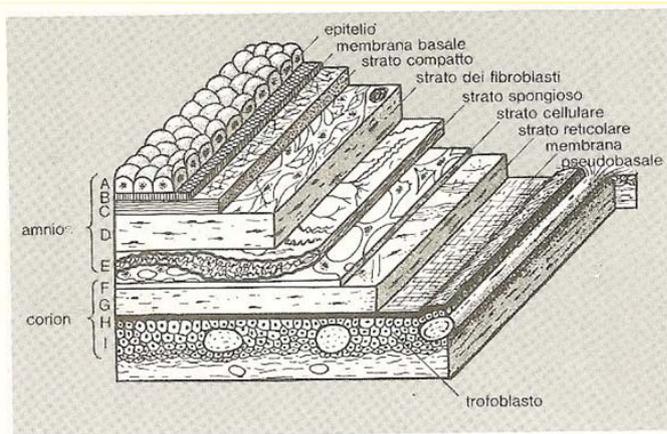


Figura 3. In alto: rappresentazione schematica di una sezione condotta attraverso l'amnio e il corion (da *Enciclopedia Medica Italiana*, Firenze, USES Utet-Sansoni Edizioni Scientifiche, 2a ediz., 1973, colonne 1539-1549). In basso: schema rappresentante una membrana amniotica umana criopreservata, col suo lato stromale a contatto con il filtro di nitrocellulosa (da Malhotra C. & Jain A.K., *Human amniotic membrane transplantation: Different modalities of its use in ophthalmology*, "World Journal of Transplantation", vol. 4, pp. 111-121, 2014).

La membrana amniotica è composta di 3 tipi di materiale: collagene strutturale, matrice extracellulare, cellule attive biologicamente e varie molecole con importanti proprietà rigenerative.¹⁰

Le membrane amniotiche nella terapia

Il rapporto tra membrana amniotica e medicina è molto antico se non per il fatto che, pochi giorni dopo la nascita, nei tempi andati, si battezzava il bambino con accanto la "camicia" con la quale era nato e lo si "segnava" «come protettore da una determinata malattia [...] seguendo un semplice rito a base di frasi magiche e di preghiere, non senza avergli messo in mano qualcosa che simboleggiasse quella malattia: per esempio un baco da seta se veniva segnato a proteggere dai vermi (Sterpellone 2007: 12). Davis fu il primo, nel 1910, a descrivere l'utilizzo delle membrane fetali nel trapianto di cute,¹¹ e Sabella e Stern riportarono separatamente nel 1913 l'uso della membrana amniotica conservata nel trapianto di cute per ustioni ed ulcere,¹² stimolando susseguenti applicazioni per il trattamento di altre condizioni, tra cui soprattutto quelle oftalmologiche. Un secolo dopo, l'utilizzo delle membrane *in toto* continua ad essere impiegato in particolari condizioni, e l'attenzione si è anche posta sulle diverse popolazioni cellulari che le compongono, accumulando evidenze che supportano le cellule amniotiche potrebbero essere usate in una range di condizioni patologiche.

Gli allotrapianti basati su di essa posseggono diverse proprietà benefiche per il trattamento delle ulcere cutanee. La membrana fa da "intelaiatura" naturale per la guarigione e contiene molti fattori di crescita e macromolecole biologiche importanti per la *restitutio ad integrum* della superficie cutanea. Queste molecole riducono il dolore, sopprimono l'infezione e la formazione della cicatrice, nonché forniscono mediatori anti-infiammatori. Dal 1960 in poi, la membrana amniotica è stata usata come trapianto per le ulcere, per il trattamento di ulcere diabetiche neurovascolari, ulcere da stasi venosa, e vari tipi di deiscenze post-chirurgiche e post-traumatiche.

Ma la conservazione delle membrane non era sempre ottimale, per cui dal 2006 sono stati sviluppati dei metodi per pulire, sterilizzare e deidratare le membrane amniotiche umane ai fini chirurgici, preparando un materiale che poteva essere tagliato in sezioni e conservato anche a temperatura ambiente, raggiungendo una vitalità anche di 5 anni. Questo ha permesso di

¹⁰ Schmidt W. *The amniotic fluid compartment: the fetal habitat*. "Adv Anat Embryol Cell Biol", vol. 127, pp. 1-100, 1992.

¹¹ Davis JW. *Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital*. "Johns Hopkins Med J." vol. 15, pp. 307-396, 1910.

¹² Sabella N. *Use of fetal membranes in skin grafting*. "Med Records NY", vol. 83, pp. 478-480, 1913; Stern M. *The grafting of preserved amniotic membrane to burned and ulcerated surfaces, substituting skin grafts*. "JAMA", vol. 60, pp. 973-974, 1913.



utilizzare la membrana in varie applicazioni, tra cui le più importanti in campo oftalmologico, ma non solo.¹³ Nel trattamento delle ulcere cutanee, sia l'amnio che il corion vengono usati, con lo strato del corion verso il letto dell'ulcera e lo strato epiteliale dell'amnio verso l'esterno.

Le prime applicazioni cliniche delle membrane amniotiche per il trattamento di condizioni patologiche oculari sono state riportate negli anni '40 del XX secolo da De Roth e, dopo uno iato, l'uso delle membrane fu reintrodotta in campo oftalmologico nel 1995 da Kime Tseng. De Roth notò che gli altri materiali usati per il trattamento delle ulcere oculari non avevano le stesse proprietà di guarigione della membrana amniotica, descrivendo per la prima volta l'utilizzo di membrane amniotiche non congelate nella ricostruzione di gravi difetti della superficie congiuntivale.¹⁴ Kim e Tseng riportarono quindi l'uso di membrane amniotiche conservate per curare la cornea di coniglio che era stata danneggiata e prevenire una eccessiva neovascolarizzazione.¹⁵ Attualmente, sono più di 45.000 le applicazioni in campo oftalmologico, quali la ricostruzione congiuntivale, il trattamento delle ustioni, la riparazione del pterigio (processo iperplastico della congiuntiva che si estende sulla cornea), comprese quelle in ambito pediatrico.

Oggi, l'uso della matrice mesenchimale della membrana amniotica piuttosto delle cellule derivate da essa, continua a rappresentare la principale strategia attraverso la quale i tessuti placentari vengono applicati in oftalmologia.¹⁶ L'uso delle membrane amniotiche in questo campo sfrutta diversi meccanismi, tra cui la epitelizzazione e la riparazione della ferita, la soppressione dei processi infiammatori e fibrotici e l'inibizione dell'angiogenesi (la formazione di nuovi vasi a partire da quelli preesistenti). Le membrane amniotiche quindi impediscono la formazione della cicatrice che non porterebbe ad una *restituito ad integrum* strutturale e funzionale del tessuto oculare. Tale proprietà dipende dalla presenza di acido ialuronico nella matrice delle membrane, che va ad inibire la proliferazione delle cellule che producano collagene, alla base della formazione della cicatrice. Dal punto di vista dell'infiammazione, molto importante è la soppressione della produzione di citochine da parte dell'epitelio della superficie oculare. Anche l'inibizione dell'infiammazione concorre alla prevenzione della cicatrizzazione corneale e congiuntivale, la neovascolarizzazione e la fibrosi.

Tra le più importanti applicazioni delle membrane amniotiche in oftalmologia, vi è il bendaggio temporaneo dell'occhio con le membrane in caso di ustioni da agenti fisici o chimici. In questo modo, le membrane svolgono un ruolo anti-infiammatorio e anti-angiogenetico, e prevenendo la formazione del simblefaron (aderenza cicatriziale tra congiuntiva palpebrale e bulbare, che ostacola i movimenti della palpebra). La membrana amniotica può, a tutti gli effetti, essere definita uno strumento chirurgico aggiuntivo nella ricostruzione della superficie oculare e trova un sempre maggior impiego nelle gravi patologie della cornea, del limbus e della congiuntiva che non rispondono alle tradizionali terapie locali o sistemiche, associata o meno a procedure chirurgiche ricostruttive. La membrana amniotica è stata utilizzata su vari tipi di patologie resistenti a normali terapie locali e sistemiche, con notevole riduzione dell'infiammazione, come nel caso della chirurgia del pterigio, ricostruzione del fornice, trattamento di ferite corneali profonde e persistenti difetti epiteliali in malattie autoimmuni ed infiammatorie.

In campo oculistico, l'amnio viene separato dal corion ed utilizzato in due modalità: o con il lato epiteliale verso l'esterno, in questo caso lo stroma favorendo la crescita epiteliale corneale o congiuntivale sotto di essa, oppure con il lato stromale verso l'esterno, con la riepitelizzazione che avviene sopra di essa. Esistono poi due diverse modalità di applicazione dell'amnio all'occhio: la tecnica "graft" o "inlay" in cui l'amnio copre solo il sottostante difetto e l'epitelio rigenerante cresce sopra la membrana basale provvista dall'amnio incorporando così il suo stroma nel tessuto dell'ospite; e la tecnica "patch" o "overlay" in cui la membrana amniotica è suturata alla congiuntiva o alla episclera permettendo all'epitelio sottostante di rigenerare al di sotto di essa (Figura 4).

¹³ Fetterolf D.E. & Snyder R.J. Scientific and clinical support for the use of dehydrated amniotic membrane in wound management. "Wounds", vol. 24, pp. 299-307, 2012.

¹⁴ De Roth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. "Arch.Ophthalmol.", vol. 23, pp. 522-525, 1940.

¹⁵ Kim JC & Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. "Cornea", vol. 14, pp. 473-484, 1995.

¹⁶ Parolini O. et al., Toward cell therapy using placenta-derived cells: disease mechanisms, cell biology, preclinical studies, and regulatory aspects at the round table." Stem Cell Develop.", vol. 19, pp. 143-154, 2010.

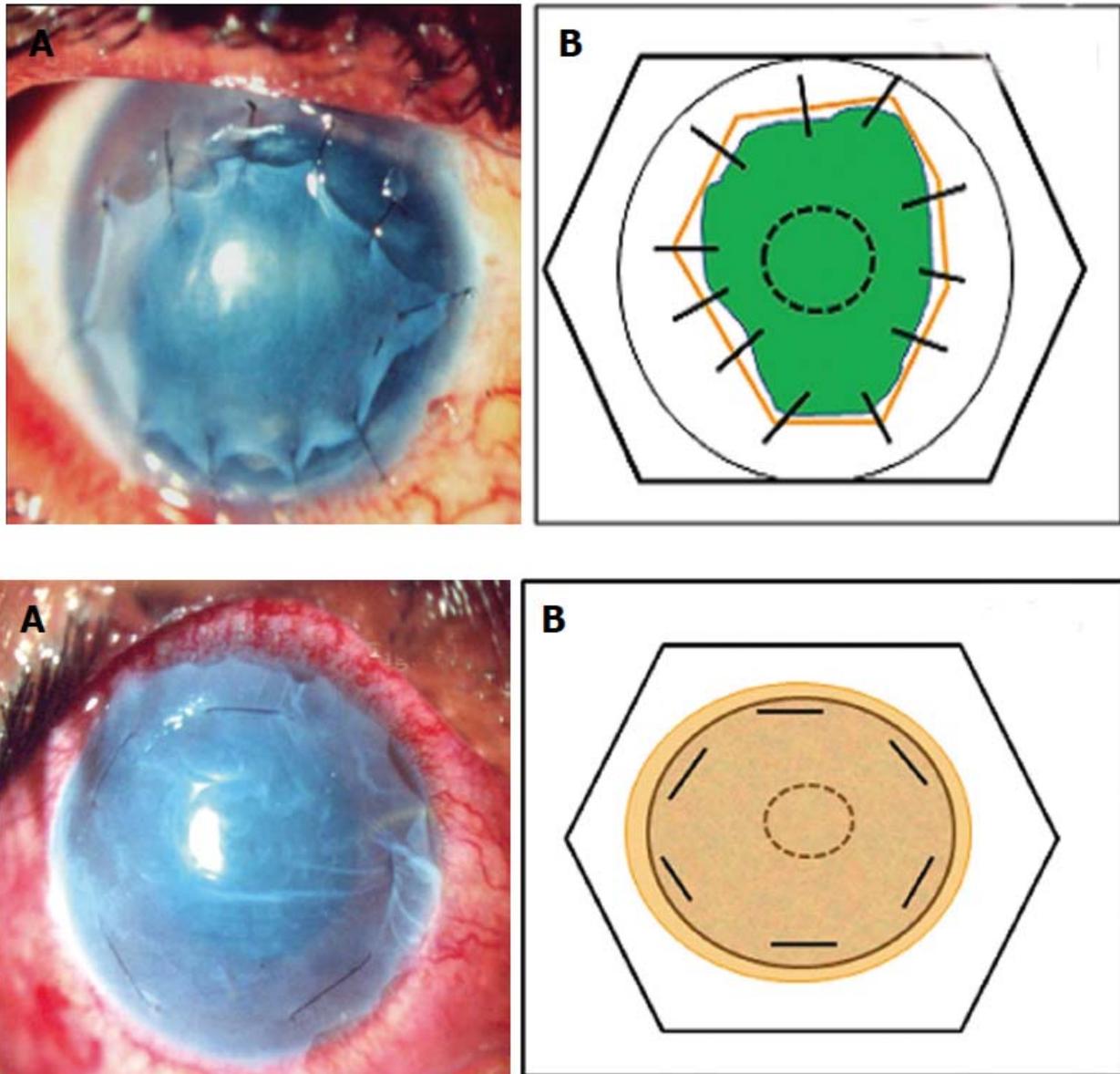


Figura 4. La membrana amniotica può essere usata in campo oculistico sia nella tecnica “inlay graft” (pannelli in alto) sia nella tecnica “overlay patch” (pannelli in basso). In ogni fila, i pannelli “B” sono uno schematismo rappresentante anche i punti di sutura. Da Malhotra C. & Jain A.K., Human amniotic membrane transplantation: Different modalities of its use in ophthalmology, “World Journal of Transplantation”, vol. 4, pp. 111-121, 2014.

Le proprietà chimico biologiche riconosciute alla membrana amniotica umana e che hanno particolare importanza in campo oftalmologico sono:

- promozione dell’adesione, migrazione, crescita e differenziazione delle cellule epiteliali;
- prevenzione dei fenomeni di morte (apoptosi) cellulare;
- rafforzamento della membrana basale epiteliale.

La membrana amniotica, oltre alle proprietà anti-infiammatorie, anti-fibrotiche e anti-angiogenetiche, unite alla sua trasparenza, ne possiede altre che dal punto di vista immunologico ne permettono l’uso come allotrapianto non essendosi riscontrato alcun rigetto nei suoi confronti. La mancanza di espressione degli antigeni maggiori di istocompatibilità HLA-A, B, o DR sembra essere alla base di questo fenomeno.¹⁷

L’utilità della membrana amniotica in campo clinico è stata incrementata da una quindicina di anni a questa parte grazie all’impiego di cellule isolate dalla membrana stessa, le quali posseggono delle proprietà simili alle cellule staminali e possono essere quindi impiegate nella medicina rigenerativa.¹⁸ Dalla membrana amniotica possono essere isolate le cellule dello strato epiteliale più interno (cioè rivolto verso il liquido amniotico), mentre dallo strato stromale più esterno possono essere

¹⁷ Adinolfi M. et al. Expression of HLA antigens, beta 2-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. “Nature”, vol. 295, pp. 325-327, 1981; Akle C.A. et al. Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. “Lancet”, vol. 2, pp. 1003-1005, 1981.

¹⁸ Rennie K. et al. Application of amniotic membrane and fluid in stem cell biology and regenerative medicine, “Stem Cell International”, vol. 2012, article ID 721538, 2012.



ottenute le cellule mesenchimali. L'interesse verso la membrana amniotica nasce soprattutto dalla mancanza di problemi etici, in quanto la placenta viene scartata al momento del parto, e anche dalla apparente mancanza di induzione di teratomi quando le cellule simil-staminali epiteliali e mesenchimali vengono iniettate nell'animale da esperimento. Vari studi hanno confermato che tali cellule posseggono delle proprietà di multipotenza, per cui possono differenziare in tipi cellulari appartenenti ai tre foglietti, ectoderma, mesoderma ed endoderma, facendole risultare interessanti per una varietà di applicazioni. In effetti, sono state utilizzate in numerosi studi finalizzati alla rigenerazione ossea, riparazione di ferite cutanee, rigenerazione epatica e miglioramento della funzione cardiaca dopo infarto. Come nel caso delle membrana amniotica intera, appare che però non sia tanto importante la loro capacità differenziativa, quanto la secrezione di fattori paracrini, quali ad esempio fattori di crescita, che hanno buon gioco nel loro effetto terapeutico. Alcune ombre permangono ancora sul loro utilizzo estensivo in medicina e chirurgia, ovvero la sempre maggiore evidenza che tali cellule comprendano al loro interno differenti sottopopolazioni con capacità funzionali differenti, e la possibile immunogenicità che precluderebbe il loro uso in termini di allotrapianto.

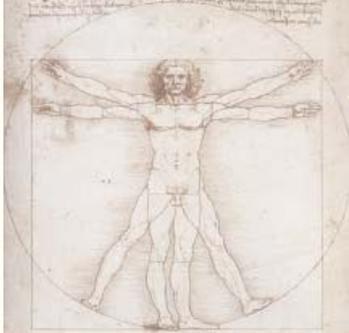
Per concludere, la membrana amniotica è stata vista nel corso dei secoli dai medici e nel folklore come qualcosa di "magico" e la sua fama e fortuna avevano evidentemente qualcosa di reale viste le sue numerose applicazioni in campo clinico che sempre di più vengono sperimentate.

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

Vorrei ringraziare le Dott.sse Manuela Seia, Valentina Paracchini e Annalucia Carbone, nonché la Prof.ssa Carla Colombo, per aver insieme iniziato lo studio della membrana amniotica e delle cellule da essa derivate nel campo della fibrosi cistica.

Riferimenti Bibliografici

- Forbes R. (1953). *The Social History of the Caul*. "The Yale Journal of Biology and Medicine", vol. 25, pp. 495-508.
Ginzburg C. (1996 e 2002). *I benandanti. Stregoneria e culti agrari tra Cinquecento e Seicento*. Torino, Giulio Einaudi editore.
Messena M. S. (2012). *Il Santo ufficio dell'Inquisizione. Sicilia 1500-1782*. Palermo, Istituto Poligrafico Europeo.
Omicciolo Valentini R. (2010) *Le erbe delle streghe nel medioevo*. Tuscania, Edizioni Penne & Papiri.
Sterpellone L. (2007). *Nati con la camicia. Storie curiose della Medicina*. Torino, Società Editrice Internazionale.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

Fra romanzo storico e nuovo genere letterario:

“L’INVISIBILE OVUNQUE”

L’ultima opera del Collettivo Wu Ming – ed. Einaudi

Scoprire dai propri figli un nuovo libro o un nuovo scrittore non è insolito ma è meno comune apprendere di aver completamente ignorato un nuovo genere letterario ed un collettivo di scrittori, seguiti da alcune centinaia di migliaia di followers, che sta per dare alle stampe l’ultimo lavoro, annunciato per questo novembre 2015.

L’invisibile ovunque, edito da Einaudi è un nuovo libro collettivo che racconta quattro vite nella Grande Guerra, quattro strategie per evadere dall’orrore. Non si può definire un romanzo storico, una forma narrativa a cui il collettivo ha deciso di dire addio, come hanno scritto sul loro **blog - Giap**, dopo aver dato alle stampe **L’armata dei sonnambuli**, bensì di un tentativo di raccontare il passato attraverso diverse forme di ibridazione delle tipologie testuali: “una progressione in quattro movimenti dalla narrativa pura al romanzo in forma di saggio, attraversando il romanzo di frammenti e il non-romanzo surrealista...”.

Wu ming è un collettivo di scrittori nato all’interno del Luther Blissett Project, uno pseudonimo collettivo utilizzato tra 1994 e 1999 in vari paesi europei da collettivi, artisti e attivisti culturali, impegnanti nella denuncia della superficialità / malafede dei mass-media. Nel 1999 alcuni appartenenti alla sezione bolognese di Luther Blissett pubblicarono il romanzo **Q**, ambientato nel corso delle lotte sociali e religiose del XVI secolo.

L’anno successivo con la fine del «piano quinquennale» di Luther Blissett questo gruppo di scrittori assunse il nome di Wu Ming (che significa “senza nome” in cinese mandarino). Benché i loro nomi siano noti al pubblico, ciascuno degli artisti firma le proprie opere con un nome d’arte composto dal nome collettivo più un numero, seguendo l’ordine alfabetico dei propri cognomi (Wu Ming 1, Wu Ming 2, ecc.). Wu Ming ha pubblicato diversi romanzi e “oggetti narrativi non identificati” collettivi, tra i quali: **Asce di Guerra** (2000), la storia vera di un ragazzo romagnolo che nella seconda metà degli anni ’50 si unì ai Vietcong; **54** (2002), un complesso intreccio di storie e personaggi (ex-partigiani, agenti segreti, mafiosi, nonché Cary Grant ed il maresciallo Tito), ambientato in varie parti del mondo che si dipana nel corso del 1954; **Manituana** (2007), la rivoluzione americana vista con gli occhi degli indiani irochesi alleati della corona britannica; **Altai** (2009), il ritorno di alcuni personaggi di **Q** sullo sfondo della battaglia di Lepanto ed infine **L’armata dei sonnambuli** (2014), un intreccio di storie tra ipnosi, teatro e sommovimenti sociali negli anni centrali della rivoluzione francese.

Tra le loro opere vi sono anche due raccolte di racconti: **Anatra all’arancia meccanica** (2011) e **Cantalamappa** (2014), rivolta in primo luogo ad un pubblico «under 11». Tra i libri scritti dai singoli membri del collettivo: **Stella del mattino** (Wu Ming 4, 2008); **Timira** (Wu Ming 2, 2012), **Point Lenana** (Wu Ming 1, 2013) e **Cent’anni a Nordest** (Wu Ming 1, 2015). Tutte le opere di Wu Ming, già editate, sono liberamente scaricabili dal blog **Giap**, che non è solo l’interfaccia tra il collettivo ed i suoi lettori, ma anche un luogo comunitario di elaborazione politico-culturale.

Ora arriva quest’ultimo libro e nella quarta di copertina possiamo leggere: “**L’invisibile ovunque** racconta quattro vite nella Grande guerra, saltando dal fronte italiano a quello francese e ritorno. Chi vive in queste pagine sa che “niente uccide un uomo come l’obbligo di rappresentare una nazione” (Jacques Vaché) e adotta strategie per evadere dall’orrore. Qualcuno sceglie la sfida all’istituzione psichiatrica, accettando il rischio che la follia simulata diventi reale. Qualcuno si arruola negli Arditi, scansando la vita di trincea, al prezzo di divenire un uomo-arma, pugnale con braccia e gambe che un potere futuro potrà usare a suo piacimento. Qualcuno cerca di nascondersi nelle pieghe della guerra, praticando l’umorismo e il paradosso, fantasticando piani grandiosi per assaltare il mondo che ha vomitato un tale abominio. Qualcuno coltiva l’utopia di un’invisibilità che renda impossibile agli uomini combattersi”.

Su questo libro e sulle vicende storiche che affronta abbiamo deciso di rivolgere agli autori alcune domande:

- *Wu Ming 1 ha riflettuto sui lasciti del primo conflitto mondiale in **Cent’anni a Nordest** e sul blog **Giap** si discute spesso delle radici storico-culturali del nazionalismo italiano. Ora avete deciso di dedicare alla Grande Guerra un’opera collettiva. Perché trovate importante occuparvi oggi della prima guerra mondiale.*

Uno dei motivi principali è che la prima guerra mondiale ci definisce come nazione. Nazione incrinata, “corrugata”, fatta di memorie divise, di identità in contrasto reciproco. Siamo ancora in piena sindrome post-traumatica da stress. Si tratta di un eufemismo, una volta si era più spicci e si diceva “shell shock”. Shock da esplosione. Con la Grande Guerra esplose tutto: il paesaggio fu sconvolto, vasti territori rimasero spopolati, il confine settentrionale e quello orientale “fuggirono in avanti” catturando popolazioni “allogene”, cosa che continua a ripercuotersi sull’oggi, a generare tensioni lungo entrambe le faglie, a



nord e a est, dove prosperano rinnovati indipendentismi. Con la guerra ci fu un boom di profitti per le industrie che ricevevano commesse belliche, mentre le masse dovevano stringere la cinghia. Dopo il 1918 l'economia subì forti contraccolpi, mentre si radicalizzava il conflitto sociale e l'immagine della "vittoria mutilata" si gonfiava e riempiva le menti. Sul piano ideologico e mitologico, con la guerra saltò per aria e, atterrandolo, si riconfigurò l'eredità del Risorgimento, Mazzini, Garibaldi, Mameli divennero – loro malgrado – numi tutelari del fascismo. Siamo ancora nell'onda d'urto obliqua prodotta da quello sconvolgimento.

- *Alla fine de L'armata dei sonnambuli i «titoli di coda», che avete utilizzato spesso alla fine di molti vostri testi per dar conto delle fonti consultate, diventavano parte del romanzo stesso, invitando il lettore a seguire il destino dei personaggi tra documenti storici veri e verosimili. Per stendere questo nuovo testo quanto è stato importante il rapporto con la ricerca storica e con la storiografia sull'argomento?*

È un libro piuttosto sghembo: parliamo di Grande Guerra raccontando quale vita si lasciava alle spalle un ragazzo dell'Appennino toscoemiliano che partiva per la guerra; seguendo un simulatore lungo una trafila burocratico-sanitaria da Livorno a Milano passando per Rovigo; esplorando l'atelier e la psiche di André Breton (che cogliamo nel 1949) e, infine, gettando uno sguardo spiazzante alla nascita del camouflage, dei tessuti mimetici. Quindi, molte delle fonti che abbiamo usato - e sovente integrato nei testi - non parlavano direttamente della Grande Guerra. Per quest'operazione, la figura classica dello "storico della Grande Guerra" (alla Mario Isnenghi, per capirci) sarebbe servita a poco.

- *Nelle vostre opere compaiono spesso i luoghi preposti alla cura della malattia mentale (o alla reclusione dei malati). Unendo pezzi di diversi vostri romanzi si potrebbe forse scrivere una storia romanzata dell'istituzione manicomiale. Vi compaiono infatti, l'ospedale psichiatrico di Bedlam nella Londra del 1776 in Manituana, quello di Bicêtre nella Parigi rivoluzionaria de L'armata dei sonnambuli ed infine la clinica bolognese di 54, regno del «cattivo» del romanzo, un medico che benché cooptato nel «partito nuovo» di Togliatti continua ad utilizzare la propria posizione nell'istituzione manicomiale come strumento di dominio di classe e di genere. Su Giap è inoltre scaricabile l'audio della serata di presentazione del libro di John Foot "La Repubblica dei matti. Franco Basaglia e la psichiatria radicale in Italia, 1961-1978", cui ha partecipato anche Wu Ming I. Ora ne L'invisibile ovunque si parla nuovamente di manicomi come luogo in cui vengono internati "scemi di guerra" veri o presunti. Perché questo vostro ricorrente interesse nei confronti della malattia mentale e dell'istituzione psichiatrica? E perché avete ritenuto importante parlare del ruolo dei manicomi durante la Grande Guerra?*

Non siamo certo i primi a pensare che, osservando le tecniche, le norme e le retoriche con cui si è esercitato e si esercita il potere psichiatrico, si capisca molto sulle altre relazioni di potere che attraversano la società. I cambiamenti nel discorso sulla malattia mentale, e nelle pratiche della psichiatria funzionano come un liquido di contrasto, permettono di radiografare e leggere i cambiamenti nel discorso sulla "normalità" e sulle pratiche della vita quotidiana. Ogni potere deve annidarsi in queste ultime pratiche per "naturalizzarsi", per diventare consenso. Già ne L'Armata dei sonnambuli si vedevano in tralice le ricerche di Michel Foucault, la psichiatria radicale degli anni Sessanta e Settanta, l'esperimento basagliano, e non solo. Ne L'invisibile ovunque è tutto più esplicito.

Ermanno Baldo

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



CFDB ... PER TUTTI

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 aer. | General class of intervention: pharmacological_int | Category of intervention: Anti-Bacterial Agent | Specific intervention: | Mode of Administration: Inhalation OR nebu

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):vii, 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-11995000772 1996 Muthupadhyay 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 2009; 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 Shwachman 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 0.05 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.

Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis
CD001021 - Ryan Gerard
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

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

List of included studies:
Chuchalin 2007; Day 1988; Gibson 2003; Hodson 1981; Hodson 2002; Jensen 1997; Kun 1984; Ledson 2002; Lenoir 2007; MacLusky 1989; McCoy 2008; Murphy 2004; Nathanson 1985; Niklagic 2006; Nolan 1982; Ramsey 1993; Ramsey 1999; Stead 1987; Wiesemann 1998

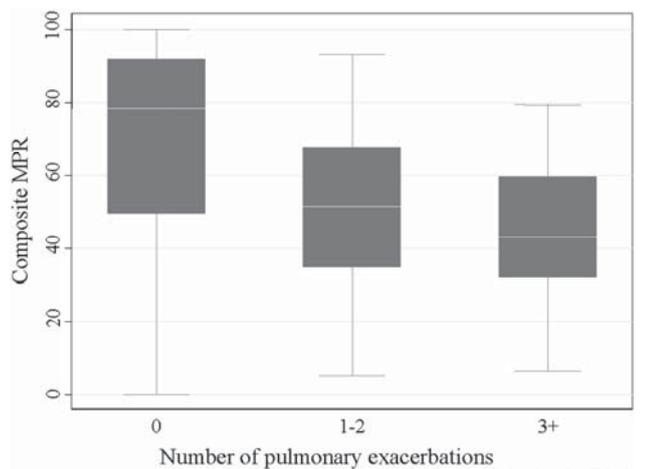
In occasione dell'undicesimo Congresso Nazionale SIFC 2015 (Bari, 11-14 novembre), la ditta farmaceutica Zambon ha organizzato un simposio, intitolato "The evolution of adherence's monitoring in Cystic Fibrosis", in cui sono state presentate le relazioni del Dr Gary Connett e della Dr.ssa Caroline Yonge, rispettivamente pediatra e fisioterapista presso l'University Hospital di Southampton.

Promuovere l'aderenza alle cure rappresenta, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il miglior investimento per affrontare le malattie croniche. In ambito di Fibrosi Cistica (FC), la scarsa aderenza ai farmaci inalanti rappresenta una condizione molto comune, associata ad aumentata morbilità e mortalità, peggioramento della qualità di vita e maggiori costi legati alla salute. Studi recenti hanno evidenziato come il consumo di farmaci nebulizzati (espresso come "medication possession ratio") in pazienti affetti da FC e di età > 6 anni, corrisponda a circa il 50% dell'atteso ed è inversamente correlato con il numero di riacutizzazioni respiratorie richiedenti terapia antibiotica (Figura 1) per via parenterale e declino della funzionalità respiratoria^{1,2}. Tali dati sono più significativi soprattutto in età adolescenziale, epoca in cui aumentano le prescrizioni e si riduce maggiormente l'aderenza.

Allo stato attuale non esistono metodiche obiettive in grado di "misurare" l'aderenza e l'unica modalità attuabile è interrogare direttamente il paziente che, però, molto spesso sovrastima il corretto uso della terapia³.

Nel corso del simposio è stato proposto un nuovo sistema I-neb Insight On-line, per il monitoraggio oggettivo dell'aderenza alla terapia a distanza. I-neb è un dispositivo di cura con all'interno un software (Insight On-line) di monitoraggio elettronico che consente automaticamente di registrare la prescrizione, raccogliere e analizzare tutti i dati del paziente nel corso della terapia e successivamente visualizzarli indipendentemente, tramite un software online, da parte del tecnico dell'azienda di assistenza tecnica, del paziente stesso o del clinico. Tale software, come riferito dai relatori, è già in uso presso il centro di Southampton da circa un anno nel 30% dei pazienti, non presenta limiti di utilizzo per età, anche se sembrerebbe più maneggevole dopo i 5-6 anni di vita, ad esempio per farmaci antibiotici anti-Pseudomonas Aeruginosa. Semestralmente sono caricati una serie di grafici che consentono di valutare l'effettivo numero di nebulizzazioni quotidiane effettuate dal paziente rispetto alla prescrizione stabilita, la percentuale settimanale o mensile, i tempi di inalazione e quelli di riposo, così come identificare eventuali problemi di funzionamento del device (Figura 2). I tempi di riposo possono essere dovuti alla presenza di tosse in corso di terapia e quindi, in modo indiretto, è possibile avere indicazioni sulla effettiva tollerabilità del farmaco inalato o possono essere legati ad una ridotta compliance alla terapia. Il clinico, dopo l'analisi dei dati, può modificare, anche a distanza, la prescrizione del singolo paziente, in base alla sua effettiva aderenza alle cure e monitorare nel tempo l'esatta esecuzione della terapia, sia in termini quantitativi che qualitativi. Allo stesso modo, il sistema può fornire una effettiva verifica per il paziente stesso e per la famiglia, dato che è possibile identificare le maggiori difficoltà e misurare oggettivamente l'aderenza alle cure.

LONGITUDINAL ASSOCIATION BETWEEN MEDICATION ADHERENCE AND LUNG HEALTH IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS



Kristin A. Riekert

J Cyst Fibros. 2011 July ; 10(4): 258-264.

Figura 1: correlazione tra aderenza in Fibrosi Cistica espressa come "medication possession ratio" e numero di riacutizzazioni respiratorie (tratta da Ref 2).

Dalla presentazione dei relatori e

Figura 2: schermata demo visualizzata tramite I-neb Insight On-line (tratta dalla relazione della Dr.ssa Yonge)

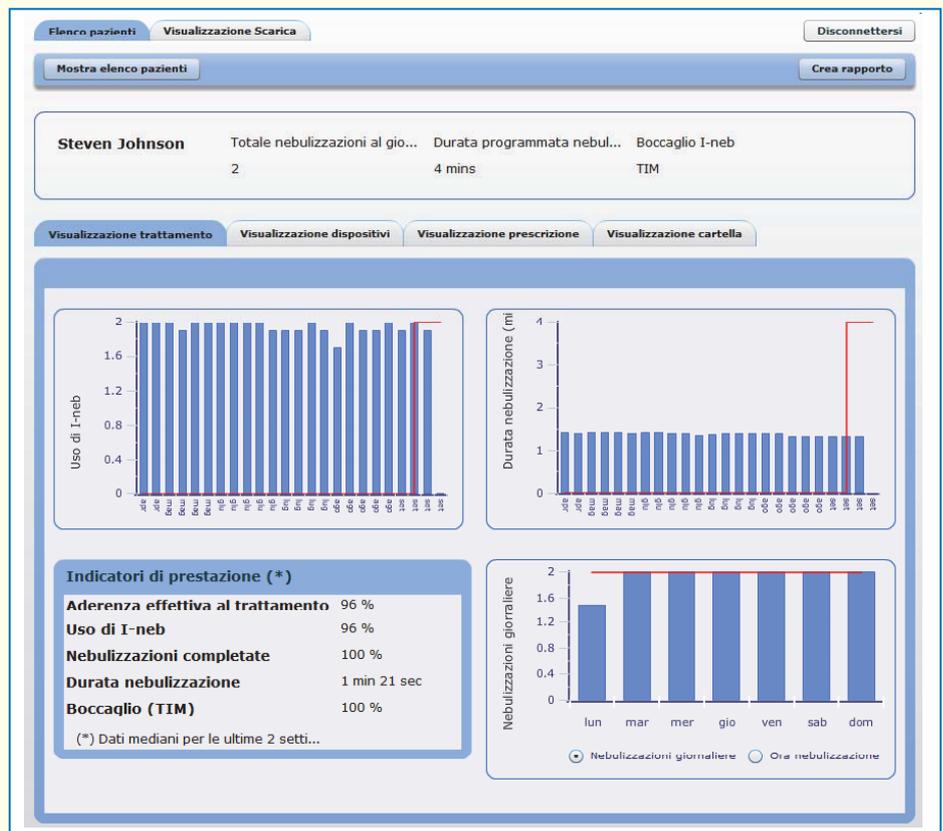
dalla successiva discussione è emerso come questo nuovo software possa avere diversi vantaggi, rappresentando un esempio di telemedicina che consente una diretta interazione tra clinico e paziente. Quest'ultimo è reso sempre più parte attiva nella gestione della malattia, può effettivamente capire quanta terapia effettua, dove sbaglia e come migliorare l'efficienza del device. Nello stesso tempo è possibile individualizzare la cura in base alle esigenze del singolo caso e, nei pazienti con più scarsa aderenza, attuare misure volte a migliorare la formazione e l'educazione dei pazienti e delle famiglie, valutando a distanza gli eventuali miglioramenti.

Il punto cruciale credo sia la corretta comunicazione da parte del medico o del fisioterapista e quindi la accettazione del dispositivo. E' necessario evitare, soprattutto in età adolescenziale, che il dispositivo venga considerato come uno strumento "di controllo" legato ad una scarsa

fiducia verso il paziente. Ad ogni modo, i dati riferiti da chi già utilizza da tempo I-neb Insight On-line sono incoraggianti. Una ipotesi di lavoro è che occorra uno sforzo per selezionare i pazienti che si possono avvantaggiare da un monitoraggio della terapia, mettendo in rilievo che la maggiore aderenza dovrebbe accompagnarsi a migliori risultati clinici e perciò misurando prospetticamente i potenziali benefici clinici (spirometria, numero di esacerbazioni polmonari, giornate di terapia antibiotica ev. e/o numero di ricoveri e loro durata). Il sistema di monitoraggio può anche essere utilizzato per organizzare meglio le terapie durante la giornata, consentendo anche di risparmiare del tempo: ciò deve coinvolgere, oltre al paziente, il medico ed il fisioterapista, in un "contratto" tra pari che abbia alla base la condivisione delle priorità terapeutiche e di una accettabile qualità di vita, in particolare riguardo il "carico" terapeutico.

REFERENZE

1. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10:258-64.
2. Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, Chopra PA, Signorovitch J, Yushkina Y, Riekert KA. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest.* 2014;146:142-51
3. Daniels T, Goodacre L, Sutton C, Pollard K, Conway S, Peckham D. Accurate assessment of adherence: self-report and clinician report vs electronic monitoring of nebulizers. *Chest.* 2011;140:425-32.





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.





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.

