

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Centri a confronto:

- *Screening e monitoraggio del diabete*

Bioetica

- *La storia di Andrea*

Medicina, cultura ed arte

- *Sangue, cellule staminali ed effetto placebo: triade possibile?*



sommario



EDITORIALE Pag. 2

...Una convergenza tra LIFC, FFC e SIFC è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?

F. Battistini, medico, CRR Cesena
G. Castaldo, genetista, Napoli
M. Conese, ricercatore, Foggia

OPINIONI..... Pag. 6

A cura di A. Macchiaroli e M. Goia

...Una convergenza tra LIFC, FFC e SIFC è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?

CENTRI A CONFRONTO Pag. 9

Screening e monitoraggio del diabete

- F. De Gregorio, A. Tosco, V. Raia – Sezione Pediatrica, CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Campania, Napoli
- P. Iacotucci, V. Carnovale – Sezione Adulti, CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Campania, Napoli
- V. Terlizzi, M. Francalanci, C. Braggion – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Toscana, Firenze

SAPER FARE.....Pag. 14

A cura di S. Volpi

Aerosolterapia per le alte vie aeree con dispositivo Pari Sinus

E. Salonini, C. Cazzaroli, S. Dal Prà – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Verona

CASI CLINICIPag. 18

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 26: ABPA ed atelettasia...incontro fortuito?

L. Lubrano, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Verona

ICONOGRAFIA.....Pag. 20

A cura di R. Casciaro

HBV in fibrosi cistica: attesa o trattamento?

F. Parrinello – Centro Reg. di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Liguria, Ospedale Pediatrico Gaslini, Genova

BIOETICAPag. 21

A cura di P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: la storia di Andrea

Due medici, uno psicologo ed il Servizio di Bioetica di un Centro FC italiano raccontano

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 28

A cura di C. Riso

“Sospeso” – L’esperienza del trapianto cambia la vita, ma non le persone

C. Riso, E. Nave – CRR Pediatrico della Regione Piemonte e Valle d’Aosta, Torino

CALEIDOSCOPIO.....Pag. 30

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

French CF newborn screening programme – Predictors of adolescent lung function

M. Russo, CRR della Regione Lombardia, Milano

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 36

A cura di G. Vieni

Promozione di un uso qualitativo dei farmaci essenziali (Lancet 2017; 389:403-476)

WWW.FC.....Pag. 41

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 43

Sangue, cellule staminali ed effetto placebo: una triade possibile?

M. Conese, Università di Foggia

Per vela un filo – haiku per un anno – Arnaldo Benatti

E. Baldo, Rovereto

In copertina, “Villa fiorentina” (1872-1874), di Telemaco Signorini (1835-1901)(Collezione privata, Firenze)

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratclif

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Valeria Raia

Consiglio Direttivo:

Serenella Bertasi, Marco Cipolli,
Emanuele Delfino, Ida Milella,
Sergio Oteri, Rita Francesca Padoan,
Sara Tomezzolie
mail: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it
Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

EAC 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

© EAC 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

Il Comitato Editoriale della rivista ha ritenuto rilevante aprire un dibattito nella comunità FC italiana su come è possibile oggi rendere più integrati e coordinati i contributi rilevanti offerti negli ultimi anni da 3 organizzazioni italiane attive nella realtà della fibrosi cistica, come SIFC, LIFC e FFC. La rubrica Opinioni proporrà il contributo di genitori e pazienti, gli Editoriali riporteranno il contributo di operatori sanitari e membri delle direzioni delle tre organizzazioni.

Il quesito sottoposto a tutti è il seguente:

“Orizzonti FC vuole proporre una riflessione ed un dibattito su un tema centrale della comunità FC italiana. LIFC, FFC e SIFC hanno sempre meglio definito in questi ultimi anni la loro identità ed il loro ruolo ed hanno accresciuto le loro iniziative. Ognuna ha propri punti di forza e di debolezza. Ciò che ci sembra carente in questa fase è la mancanza di un setting decisionale “strategico” comune alle tre istituzioni per poter dare maggior impulso e forza alle priorità condivise. Questa convergenza è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?”

La riflessione proposta da Orizzonti FC è di quelle difficili, complesse, che da tempo però gira in testa ma non si riesce a trovare la volontà di fermarla sul razionale e sulla carta.

Le tre grandi organizzazioni presenti in Italia si occupano di FC in modo indipendente le une dalle altre, e ciascuna ha la propria mission: sociale-politica la LIFC, formazione e ricerca la FFC e clinico-medica la SIFC. Utilizzando altri termini, si può definire la SIFC il braccio clinico, la società scientifica che rivolge gran parte della propria attenzione agli aspetti clinici della malattia (diagnosi, trattamento, etc.). La FFC rappresenta per molti pazienti e le loro famiglie il futuro e la speranza, la LIFC invece rappresenta quell'organismo attivo nel presente, pratico, che si relaziona con le istituzioni, a cui ci si può rivolgere per far valere i propri diritti di malati e di cittadini.

Questi organismi per vivere e perseguire i propri obiettivi hanno bisogno di risorse umane e finanziarie non facilmente disponibili ed allora si è venuta a costituire nel tempo una rete di persone “volontarie”, che lavorano per reperire fondi con eventi e manifestazioni ora dell'una o dell'altro gruppo, sempre però in modo indipendente e che talvolta assumono i caratteri della competizione. Si ritiene vi sia una grande dispersione e spreco di forze e risorse, suddivise in tanti eventi, manifestazioni, progetti che potrebbero avere invece la partecipazione e la cooperazione delle tre diverse associazioni; che si possono anche immaginare come tre componenti di una stessa struttura.

Ora, la riflessione che propone Orizzonti è sulla possibilità di trovare una convergenza di azioni, dato che la convergenza sull'obiettivo finale è indiscutibilmente condivisa: combattere e vincere la Fibrosi Cistica. E' verosimilmente giunto il tempo di riflettere, discutere, proporre e promuovere una

convergenza che superi il camminare paralleli e le individualità.

Il primo pensiero va alla “direzione strategica” ma di direzioni strategiche ce n'è già a sufficienza, d'altronde non si riesce a farne senza. Prima di costruire un altro nuovo organo tecnico, che dovrebbe in ogni caso essere snello, agile, con potere decisionale e di coordinamento, in questa precoce fase di studio, di passaggio, di proposte (quasi una sperimentazione), ritengo sia indispensabile prima una convergenza sui temi da affrontare, meglio su un unico tema che potrà poi successivamente essere sviluppato in concerto dalle tre organizzazioni. Convergenza sui programmi, poi si penserà alle coalizioni direbbero i nostri politici.

La base, gli associati dei tre organismi potrebbero proporre temi per loro prioritari; tra tutti quelli proposti ne viene scelto uno per ogni associazione. Durante una tavola rotonda che può essere anche pubblica i Presidenti e Segretari delle tre associazioni “scelgono” l'argomento su cui investire e unire le forze nei successivi tre anni (l'argomento potrebbe anche entrare a far parte dei programmi dei candidati alle cariche direttive di SIFC, FFC piuttosto che LIFC); tre anni perché sono quelli della durata della carica che rivestono. La scelta può essere votata oppure anche più semplicemente motivata come argomento più interessante, più attuale o nelle fasi iniziali anche più facile da sviluppare (si comincia con un tema “semplice” da affrontare insieme).

Nei 3 mesi successivi alla scelta del tema ciascuno degli attori produrrà un documento di indirizzo di attività (risorse necessarie: umane, finanziarie, tappe intermedie, azioni da intraprendere) che dovrà necessariamente integrarsi con l'attività degli altri gruppi, evitando inutili sovrapposizioni. Nelle prime fasi è importante stabilire chi fa che cosa, come un puzzle, restando così la libertà di azione all'interno di ogni organizzazione anche se alcune iniziative, incontri o



attività potrebbero giovare della partecipazione congiunta di operatori, volontari o dirigenti dell'una o dell'altra associazione.

Ogni anno al congresso nazionale SIFC, già aperto alle associazioni laiche di volontariato e da sempre ospite di ricercatori e operatori sanitari di qualsiasi specializzazione, verranno presentati i risultati raggiunti nel percorso intrapreso, risultati che si possono pubblicare in copia sulle riviste dedicate: Orizzonti, FFC e LIFC. La mia personalissima opinione è che sia giunto il tempo di inserire nelle tre associazioni personale laico, tecnico specifico, stipendiato; e questa potrebbe essere l'occasione di inserire proprio in questa fase una figura professionale che abbia l'incarico di "collante", di supporto e di lavorare a progetti di sviluppo dell'integrazione tra tutte le forze in campo.

Cominciare un percorso di convergenza di azioni, è un'opera assai difficile e forse potrebbe non essere necessario definire formalmente ogni minimo dettaglio o ruolo; quello su cui certamente si dovrebbe convergere è il tema, l'argomento, scelto sulla base di priorità condivise, e la volontà di tutti gli attori di partecipare al raggiungimento di un obiettivo comune. Poi i percorsi potranno essere meglio definiti, scelti di volta in volta e poi anche variati sulla base dei risultati. Solo una volta intrapreso un percorso, questo rivelerà le sue difficoltà, le sue tortuosità e le dure salite, ma è tempo di mettersi in cammino.

*Fiorella Battistini, medico, CRR Cesena
(fiorella.battistini@auslromagna.it)*

Vorrei partire da qualche considerazione positiva sulla realtà della ricerca scientifica in Fibrosi Cistica del nostro Paese per andare poi a qualche proposta.

La ricerca nel campo della Fibrosi Cistica vede da molti anni protagonisti i Ricercatori del nostro Paese: basta fare una ricerca bibliografica nelle banche dati internazionali sui principali temi di ricerca collegati alla malattia per ritrovare i nostri Ricercatori tra gli autori (spesso in posizione di preminenza) di articoli sulle riviste più autorevoli del panorama scientifico e sulle tematiche di ricerca scientifica più attuali. Nei principali Congressi Europei e Americani i nostri Ricercatori (sia di area clinica che di base) sono costantemente presenti come Relatori su invito, così come essi figurano costantemente nelle linee guida sovranazionali.

E con grande piacere devo dire che nel Meeting Europeo dei giovani Ricercatori al Pasteur di Parigi che ho frequentato come discusso in Genetica negli ultimi anni, i nostri giovani si sono distinti per l'importanza dei temi di ricerca presentati e per la capacità di comunicare i risultati delle loro ricerche e sostenerne la discussione. Ed esperienza simile ho vissuto per anni frequentando gli incontri di aggiornamento sui progetti scientifici promossi dalla Fondazione.

Quindi, la nostra ricerca scientifica in Fibrosi Cistica gode di buona salute e soprattutto si sta sviluppando una fisiologica continuità con una nuova leva promettente di giovani professionalità nonostante gli investimenti in ricerca, nel nostro Paese, siano in caduta libera. Infatti, lo scorso anno l'Italia è scivolata al 13° posto nel mondo per investimenti nella ricerca scientifica con l'1.27% del PIL investito in ricerca

(valore pressoché simile a quello del Brasile). E per di più tra i Paesi avanzati l'Italia è tra gli ultimi che ricevono finanziamenti di tipo industriale.

Sicuramente un merito di questa situazione va ricercato nella legge 548/93. Infatti, la legge prevede tra gli interventi in capo ai Centri di riferimento, quello di svolgere attività di ricerca scientifica ove sussistano le condizioni, appostando un idoneo finanziamento parametrato sulla base della popolazione di pazienti afferente a ciascun Centro. Questa legge "magica" va difesa con i denti da tutti gli attori coinvolti (LIFC in primis). Infatti, in un panorama nazionale di devastazione sugli investimenti in ricerca, poter contare su un sistema di finanziamento pubblico alla ricerca in FC che mira a coinvolgere tutte le professionalità dedicate non è cosa da poco.

Altri meriti - non trascurabili - vanno riconosciuti alla Fondazione che ha catalizzato la raccolta di fondi destinandoli in gran parte alla ricerca scientifica, nonché alla Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica che ha favorito un continuo e costante contatto tra tutte le professionalità che operano nel campo, di tutti i Centri di riferimento delle diverse regioni, stimolando lo sviluppo di progettualità e la discussione scientifica tra pari e favorendo lo sviluppo di progettualità multicentriche. E più di recente dando anche giusta voce alla LIFC nella scelta congiunta di tematiche da affrontare.

Che cosa manca, a questo sistema, per migliorare? Il primo punto, di cui si è parlato tante volte, sarebbe quello di incentivare la ricerca clinica. Io non credo che vi siano carenze strutturali né tantomeno nella capacità di sviluppare idee e condurre attività di ricerca da parte dei Colleghi di corsia: quello che più spesso manca è il tempo e la serenità di poter sviluppare e coltivare idee. Clinici come Valeria Raia, Enzo Carnovale, Donatello Salvatore o, tra le nuove leve, Vito Terlizzi (giusto per citare quelli con cui ho condiviso, negli anni, tante progettualità scientifiche, e che vanno ad aggiungersi ai tantissimi Colleghi clinici di altre regioni) hanno un'idea ben chiara di cosa sia la ricerca clinica e i loro contributi nel campo sono ben noti alla comunità scientifica. Ma quante volte, durante una riunione scientifica, hanno dovuto interrompere per rispondere al telefono e risolvere un caso urgente? Quante volte, nei loro reparti, mentre elaboravano dei dati o stendevano un manoscritto hanno dovuto interrompersi per correre da un paziente critico? E quante risorse, faticosamente raccolte dalla LIFC, sono state destinate a tappare buchi "assistenziali" dei Centri, invece di essere destinate a sviluppare nuovi progetti di ricerca?

E allora se vogliamo far crescere la ricerca clinica in Italia, il primo sforzo da fare (e un grosso aiuto può darlo la Lega, ma tutti gli attori coinvolti devono far sentire congiuntamente la propria voce) è quello di far sì che tutti i Centri, oggi in debito di pianta organica quasi senza eccezioni, possano giovare di adeguate risorse di professionalità (garantite da adeguati finanziamenti pubblici) in grado di assistere i pazienti in modo ottimale, dando così il giusto tempo a ciascun professionista di dedicarsi anche a coltivare le progettualità scientifiche che la legge 548 vuole.

Un secondo punto su cui può essere utile investire, sarebbe quello di definire delle aree di progettualità di ampio respiro, su grossi temi, di tipo multicentrico e con l'ampia partecipazione di forze da parte di tutti i centri di riferimento. La scelta di queste tematiche purché condivise tra i diversi

attori potrebbe essere recepita dal Ministero in occasione dei bandi annuali dei progetti della legge FC. E non sarebbe male creare uno spazio specifico di ricerca dedicato ai più giovani, con bandi ad hoc e con risorse dedicate a consentire periodi di soggiorno in altre strutture per acquisire (ed importare) metodologie innovative.

Chi può farsi promotore di queste proposte? Ovviamente la SIFC, che riunisce tutte le professionalità dei Centri anche attraverso le proprie Commissioni e i Gruppi di lavoro, sentiti i rappresentanti della LIFC (o ancor meglio selezionando un gruppo, all'interno della LIFC, di pazienti – e ve ne sono di brillanti – che hanno competenze scientifiche in area biomedica). E ben venga anche un'azione di referaggio, non punitivo ma di stimolo a fare meglio! e di monitoraggio dei risultati, anche con l'aiuto di revisori esterni scelti dalla Società (seguendo il modello adottato dalla Fondazione).

Forse, nelle more di poter avviare questo processo con il Ministero, si potrebbe tentare una fase sperimentale in collaborazione tra Fondazione, SIFC e LIFC identificando: a) all'interno dei progetti che periodicamente bandisce la Fondazione, delle linee tematiche ampie, condivise tra i tre attori, verso cui indirizzare le richieste dei ricercatori, cercando di incentivare il più possibile i progetti multicentrici; b) una linea progettuale specificamente dedicata a giovani ricercatori.

*Giuseppe Castaldo, genetista, Università di Napoli Federico II
(giuseppe.castaldo@unina.it)*

A fronte dell'ampiezza della visione di coloro che mi hanno preceduto in questo dibattito (vedi Orizzonti FC, vol. 14, n. 1, 2017) vorrei concentrare il mio contributo sul tema fondamentale della ricerca, comune, in un modo o un altro, alla LIFC, FFC e SIFC. Su questo tema le tre organizzazioni dovrebbero maggiormente convergere, in un momento di una fertilità di idee che non trova un corrispondente supporto finanziario.

La LIFC si fa carico di riconoscere le problematiche dei pazienti FC e deve proporre, in collaborazione con organismi ed enti scientifici, tra cui la SIFC, alcune linee strategiche di ricerca clinica. In questo ambito, la ricerca che parte dal paziente ha una sua propria rilevanza scientifica, nel senso di sentire le loro necessità, di confrontarle con la letteratura più aggiornata e di eseguire dei protocolli clinici che cerchino di soddisfare la domanda del paziente, filtrata, come detto, da una conoscenza scientifica approfondita. La ricerca traslazionale – la via maestra in questo caso – aumenta l'efficienza del processo che determina la rilevanza di nuove scoperte nelle scienze biologiche per le malattie umane ed aiuta i ricercatori clinici a formulare, attraverso osservazioni sui pazienti, ipotesi alternative rilevanti per tali malattie. Il suo fine ultimo è di accelerare il trasferimento razionale di nuove scoperte e conoscenze nella pratica clinica al fine di migliorare la salute pubblica. La ricerca traslazionale ha due poli, la ricerca preclinica e l'applicazione clinica, e tra questi due poli "il collegamento è bidirezionale: obiettivo della ricerca di base è trovare un modello biologico sempre più indicativo per parametri e biomarcatori predittivi; l'uso corretto e ponderato del risultato clinico consente una valutazione

retrospettiva del modello preclinico e ne consente una revisione critica ed il continuo affinamento", si legge in una locandina di un convegno di oncologia postato dal Consiglio Nazionale delle Ricerche nel suo Almanacco della Scienza. Venendo ai modelli biologici, talvolta i modelli animali hanno i loro limiti nei confronti della fisiopatologia della malattia e della risposta alle terapie e si rendono necessari studi direttamente sui pazienti. In questo entrano in gioco i nuovi modelli, cellulari e tissutali, umani che esplorano la terapia personalizzata e alcuni meccanismi di malattia. Quindi, come si vede, il meccanismo della ricerca traslazionale è complesso e dipende da diverse expertise, per cui anche partendo dal paziente deve coinvolgere altre figure e altre organizzazioni che si prendano carico di tradurre in sperimentazione ciò che da loro viene indicato.

La LIFC promuove anche la ricerca sperimentale. L'Istituto Europeo per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, IERFC, costituito dalla LIFC e dalla Lega Europea, ha come mission l'identificazione a breve-medio termine di nuove terapie per i pazienti affetti da FC. Si dovrebbe cercare di integrare all'interno di IERFC le idee su nuove terapie provenienti dal mondo della ricerca italiano, in particolare dalla SIFC e dalla FFC, con quel virtuosismo di ricerca traslazionale sopra definito.

La SIFC, a sua volta, tra le sue attività legate alla valutazione critica delle ricerche attuali, dovrebbe collaborare con la LIFC nel formulare, secondo i canoni scientifici, le soluzioni alle esigenze presentate dai pazienti e convogliate tramite la LIFC. Dovrebbe quindi proporre degli studi che mirino a risolvere queste criticità. Ad es., la SIFC potrebbe partecipare alla formulazione e partecipazione della compagine dei pazienti a studi europei o anche di più largo raggio. In effetti, data l'esiguità del numero dei pazienti, nonché la divisione in classi di mutazioni, più allargato è lo studio più circostanziate saranno le considerazioni statistiche e quindi più generali e consolidati i risultati.

Come si può leggere dalla mission della FFC, quest'ultima si prefigge tra i suoi obiettivi di promuovere e finanziare la ricerca scientifica sulla fibrosi cistica e di renderne noti i risultati nel generale avanzamento delle conoscenze su questa malattia e della sua terapia. Tale obiettivo coincide con quelli simili perseguiti dalla SIFC e della LIFC (tramite IERFC), considerando tutti gli aspetti della ricerca sperimentale e clinica. Soprattutto per quest'ultima, perché non far entrare nel board decisionale sui progetti di ricerca della FFC un rappresentante della SIFC ed uno della LIFC? Sarebbe un ottimo tavolo tecnico che integrerebbe tutte le expertise.

Come già indicato dai colleghi che mi hanno preceduto, la creazione di un coordinamento centrale delle tre organizzazioni, che inglobi la ricerca al suo interno, potrebbe essere una soluzione per identificare delle linee strategiche prioritarie per i pazienti e convogliare al meglio i fondi. O forse potrebbe essere più facile perseguire dapprima una "cabina di regia" sulla ricerca che faccia da ponte verso un coordinamento più generale. Si potrebbe creare una task force, che comprende i rappresentanti dei tre organismi, che si occupi di trovare risorse sempre più adeguate per progetti condivisi. Tale scouting si rende necessario per esplorare le risorse che provengono per esempio dalla Comunità Europea (Horizon 2020, Marie Curie, European Research Council), nelle cui regolamentazioni e bandi talvolta non è facile addentrarsi. Questa sarebbe un'azione di lobby, peraltro già



citata da coloro che mi hanno preceduto su queste pagine. La coordinazione potrebbe anche assegnare, solo per ipotesi, la ricerca di base e traslazione alle competenze della FFC, mentre la ricerca clinica sarebbe più appannaggio della LIFC e della SIFC. Sempre però a partire da un coordinamento. Un altro passaggio preliminare potrebbe essere, insieme alla task force sui progetti, un osservatorio sulla ricerca che potrebbe anche includere altri argomenti, paralleli o vicini alla fibrosi cistica, cercando altre idee in campi diversi. Insomma un brainstorm permanente.

Nella mia personale esperienza, quando ero Vice-Presidente della SIFC, ed anche il Responsabile della Commissione Ricerca, il mio fine fu, in quello scorcio di anni, di connettere tra loro i vari e diversi ricercatori che operavano nel mondo della FC e di mettere insieme delle risorse utili tra tutti. In quell'occasione, insieme agli altri membri della Commissione, tra le altre iniziative, proponemmo di costituire una facility di colture cellulari, tra cui quelle epiteliali respiratorie. Ebbene, quella iniziativa è stata poi travasata nella facility della FFC,

quest'ultima dotata delle risorse per iniziarla e mantenerla nel tempo e, che, a mio parere, sta funzionando bene. Ecco dunque come le idee che nascono in un organismo vengono adottate da un'altro e sviluppate. Perché non adottiamo questo modello a più largo raggio?

In sintesi, come ho cercato di rendere evidente (ma è quasi un uovo di Colombo!), la ricerca nella fibrosi cistica, che funziona da paradigma da alcuni decenni, ed anzi ha attratto ed attrae sempre più ricercatori di alto livello, è talmente complessa da richiedere un team di ricercatori dedicati e, a livello più alto, più team di ricercatori che hanno la necessità di essere coordinati. La LIFC, FFC e la SIFC potrebbero essere i volani di tale coordinamento. Stiamo parlando di persone che hanno dedicato anche la loro vita a questa malattia ed alla ricerca su di essa, e che potrebbero essere le guide per uno sviluppo ulteriore.

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



OPINIONI

a cura di: A. Macchiaroli e M. Goia

E' AUSPICABILE UN COORDINAMENTO DELLE ORGANIZZAZIONI ONLUS ITALIANE PER LA FIBROSI CISTICA? COME COMINCIARE?

Il Comitato Editoriale della rivista ha ritenuto rilevante aprire un dibattito nella comunità FC italiana su come è possibile oggi rendere più integrati e coordinati i contributi rilevanti offerti negli ultimi anni da 3 organizzazioni italiane attive nella realtà della fibrosi cistica, come SIFC, LIFC e FFC. La rubrica Opinioni proporrà il contributo di genitori e pazienti, gli Editoriali riporteranno il contributo di operatori sanitari e membri delle direzioni delle tre organizzazioni.

Il quesito sottoposto a tutti è il seguente:

“Orizzonti FC vuole proporre una riflessione ed un dibattito su un tema centrale della comunità FC italiana. LIFC, FFC e SIFC hanno sempre meglio definito in questi ultimi anni la loro identità ed il loro ruolo ed hanno accresciuto le loro iniziative. Ognuna ha propri punti di forza e di debolezza. Ciò che ci sembra carente in questa fase è la mancanza di un setting decisionale “strategico” comune alle tre istituzioni per poter dare maggior impulso e forza alle priorità condivise. Questa convergenza è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?”

Claudia, paziente adulto, Delegazione della FFC

La convergenza ed una strategia comune sono indubbiamente necessarie. Sarà possibile se ci sarà maggior chiarezza e definizione dei ruoli. Il “cappello” generico della Ricerca è spesso inflazionato e questo crea confusione. Parlare di ricerca va bene a tutti perché vuol dire parlare di speranza, ma poi sappiamo che i fondi raccolti devono andare a realizzare le missioni delle organizzazioni che sono diverse. E allora perché non essere più chiari?

Dalla chiarezza ogni istituzione trarrebbe vantaggio, in quanto verrebbero messe in luce le iniziative, peraltro già ben realizzate, dalle stesse:

- Aggiornamento/formazione del personale medico e paramedico: SIFC
- Miglioramento della qualità di vita del malato a domicilio ed in luogo ospedaliero ovvero assistenza al malato e assistenza legislativa: LIFC
- Ricerca scientifica: FFC.

SIFC: è importante puntare sullo scambio di professionalità tra centri e figure già operanti nel settore ma non deve essere trascurato il “reclutamento” di nuove figure che devono appassionarsi alla FC; purtroppo ancora, molte figure mediche o paramediche che si incontrano nel quotidiano non conoscono la fibrosi cistica ed è necessaria una maggiore formazione anche di base, non solo specializzata. Il concetto di rappresentanza del paziente in generale per tutte e tre le

organizzazioni pare ancora non maturo.

LIFC: i pazienti trovano ancora molte differenze tra regioni ed enormi intoppi burocratici per accedere a diritti che ormai dovrebbero essere acquisiti. Sarebbe utile implementare gli sforzi di LIFC in modo da uniformare le metodologie di interpretazione delle leggi vigenti, e magari, forse è utopistico, pensare a nuovi canali di “agevolazioni/accordi commerciali”. Da persona che lavora in ambito commerciale so che i grandi numeri fanno la forza, e spesso fanno pendere l’ago della bilancia...e noi siamo tanti! L’attività regionale di LIFC è importante perché può dare sostegno ai centri regionali; spesso vi è la necessità di sostenere borse di studio o acquisto di beni/macchinari per migliorare la qualità di vita del malato. Ben vengano le iniziative rivolte chiaramente a queste necessità; in caso contrario alcuni centri, con situazioni già di precarietà, avrebbero serie difficoltà a mantenere un livello minimo di assistenza. Questi “supporti economici” a volte vengono forse passati sotto il nome di “sostegno alla ricerca” per varie ragioni ma ritengo che ciò crei confusione in quanto si tratta di supporto alla “Qualità dell’Assistenza” e dicendolo con le parole giuste si potrebbe ottenere ugualmente l’attenzione della popolazione che donerebbe in ugual modo. Certo, bisogna trovare il modo giusto per dirlo...ma necessitiamo forse anche di una “dimensione-visione” più generale: il paziente è Oggi (LIFC) ed è Domani (FFC).

FFC: la ricerca deve continuare ad essere svolta con



gli attuali criteri scientifici ovvero in modo sistematico, misurabile, confrontabile e replicabile. Personalmente penso che certi progetti sembrano troppo lontani da ricadute pratiche (troppo teorici), oppure troppo “marginali”, quando riguardano aspetti minimi di problemi scientifici ancora insoluti, anch’essi importanti e che possono portare a conoscenze in grado di aprire nuove strade...ma provocatoriamente, dopo 20 anni, FFC dovrebbe forse puntare di più su grandi progetti con grandi obiettivi? Ad ogni modo, di FFC apprezzo particolarmente l’onestà informativa sulla ricerca ed i suoi risultati, perchè per un paziente è fondamentale avere informazioni corrette e non false speranze.

Tornando quindi alla strategia comune, il “Tavolo di Regia” dovrebbe fungere da “controllore” sul rispetto delle missioni dei tre organi, nonché da coordinatore, per esempio, della distribuzione dei fondi della legge 548/93. Indubbiamente questo sarà possibile solo se vi sarà fiducia, stima e rispetto reciproco dei ruoli.

Al di là delle frasi fatte e dei proclami (abbiamo già due “intese” firmate tra FFC e LIFC) la fiducia forse si gioca su altri versanti, per esempio sulla destinazione delle raccolte di fondi o sul versante della comunicazione che deve rispettare gli ambiti delle proprie missioni. Difficile che ci siano “Tavoli di regia” se non c’è fiducia, che mi sembra ancora da costruire, perchè oltre ai proclami serve che i comportamenti piccoli o grandi siano coerenti.

Vittoria, genitore, Delegazione della FFC

Scrivo queste parole perché una persona a me molto cara mi ha chiesto se ero disposta a dare il mio contributo in merito alla questione. Ho scritto, ma rileggendo mi sono resa conto che sono uscita fuori traccia...più che di decisioni strategiche, di convergenze e di azioni, ho parlato della mia esperienza; ho pensato “ora taglio”...ma la mia opinione non può prescindere dalla mia esperienza...

La nostra esperienza in LIFC è iniziata a novembre ... durante il primo ricovero di L..., successivo alla diagnosi di FC. Un medico del Centro ci suggerì di iscriverci ad un’associazione dei genitori. In segreteria R..., garbata e disponibile, effettuò la nostra iscrizione a LIFC. Il momento della diagnosi, ed i mesi successivi, li ricordo bui e terribili, pieni di domande e di paure; ero annebbiata, e mai mi sono ricordata dell’esistenza dello psicologo del Centro o di altri genitori che, pochi chilometri più in là condividevano le stesse nostre situazioni, e che avrei facilmente potuto contattare tramite LIFC. Ora però, a distanza di qualche anno, riconosco che in un angolo del mio cuore mi ha sempre fatto piacere sapere che LIFC c’era.

Quando L... aveva poco più di un anno stavo un po’ meglio; imparavo a conoscere lui e la sua malattia; facevo qualche domanda, e qualche dubbio si chiariva; avevo la serenità per conoscere altri genitori; in occasione di una raccolta fondi LIFC ho conosciuto genitori impegnati come volontari, A..., A... e C... Nel corso di questi 5 anni li ho incontrati più volte, ed ho avuto occasione di aiutarli nelle loro attività di volontariato; i rapporti con loro sono sempre stati cordiali e affettuosi, spontanei e disinteressati, collaborativi e sinceri.

Nell’ottobre ... ho conosciuto Matteo Marzotto ed un

gruppo di volontari (tra cui A...) FFC; provenivano da ... e accompagnavano Marzotto nel suo “bikeTour”; avevano organizzato, nella mia città, banchi per la vendita di ciclamini per quel weekend, ed una cena di gala per raccogliere fondi per la ricerca. Nessuno di loro era coinvolto personalmente, ma rinunciavano al loro tempo libero per aiutare la Ricerca... li ammiravo, ma non ero ancora pronta ad aiutarli, e neanche ad attivarmi autonomamente. A... si è rivelata preziosa negli anni a venire. Ha esperienza, idee e suggerimenti, e sa come gestire un evento di raccolta fondi. Aveva i files per le richieste, i numeri di telefono utili, insomma tutto quello che mi serviva per partire.

A Pasqua del ... ho fatto la mia prima raccolta fondi per FFC. Non ho scelto di diventare una volontaria FFC; semplicemente ad un certo punto ero pronta e motivata, e accanto a me c’era una volontaria FFC disposta a darmi una mano. Sono convinta che se accanto a me ci fosse stata una volontaria LIFC, avrei iniziato a raccogliere fondi per LIFC. Perciò nel mio cuore FFC e LIFC sono due entità alla pari, anche se attualmente le mie energie sono tutte per FFC.

LIFC non è molto attiva nella mia città ma ho detto sempre di sì quando hanno chiesto il mio aiuto, è un mio dovere morale, ed un atto di gratitudine nei confronti di chi ha aiutato la causa prima di noi!

Nella mia regione LIFC è una potente realtà, che davvero può migliorare la vita di una famiglia con un figlio FC. Opera da molti anni sul territorio, e ha saputo tessere, con impegno e dedizione, una rete di contatti utili ed efficaci...

Come volontaria FFC, in questi 5 anni ho promosso molte iniziative, sia nella mia città, che in città vicine. Quando ho organizzato eventi in città diverse dalla mia, ho cercato di coinvolgere le sedi locali di LIFC e di integrarmi con loro con educazione, senza “pestare i piedi”; a volte ho cercato, e trovato, l’appoggio di LIFC; altre volte ho trovato indifferenza, a volte opposizione. L’indifferenza la comprendo; capisco che non siamo sempre pronti a dire un “sì”, e a volte non abbiamo voglia di dire un “no”; l’opposizione però è stata per me triste e deludente. La delusione maggiore è stata constatare che le opposizioni sono arrivate dai vertici, da cui invece mi aspettavo una maggiore disponibilità, e anche l’esempio... che invece è mancato. Non capisco come sia possibile che il bene dei nostri ragazzi passi in secondo piano dinanzi a questioni di principi, o in nome di una sigla o alla cifra di un progetto finanziato.

La mia sensazione è che le relazioni LIFC/FFC siano solo apparentemente “tranquille”; dopo tanti eventi organizzati, e tanti “incidenti diplomatici” ho la forte sensazione che nella mia regione i vertici LIFC non vedano di buon occhio le attività portate avanti da FFC. Ci tengono a tenere le due realtà ben distinte e non incoraggiano le collaborazioni tra volontari; non partecipano agli eventi organizzati da FFC... come se LIFC, essendo nata per prima, sia infastidita da questa realtà che le ha sottratto donatori.

L’opinione che mi sono fatta in questi pochi anni di attività è che la qualità dei rapporti LIFC/FFC non dipende dalla sigla che ci portiamo addosso; dipende piuttosto dalle singole persone e dalla loro volontà e motivazione; dipende da quanto davvero il loro cuore sia convinto del fatto che per aiutare i nostri ragazzi bisogna fare di tutto, perché loro hanno bisogno dell’assistenza, dei fisioterapisti, di centri con strumenti e personale preparato e anche della ricerca. Quando le cose stanno così, il bene dei nostri ragazzi viene

prima di tutto, e non esiste etichetta che tenga, poiché tutti collaborano in maniera totale ed incondizionata. Invece è come assistere ad una guerra tra poveri che non porta frutti e disorienta i donatori, che assistono a questa situazione che dall'esterno non comprendono.

Non credo che manchi un setting decisionale "strategico" comune. FFC e LIFC sanno benissimo cosa vogliono fare; perseguono obiettivi diversi, che convergono però nello stesso "macro-obiettivo". Credo invece che manchi altro. LIFC e FFC sono due piramidi le cui basi (i volontari) sono vicine, ma i vertici sono alti e distanti. Forse basterebbe umanamente avvicinare i vertici. Cercare di collaborare a prescindere dalla sigla. Fare meno questioni di principi, comprendere ed interpretare i sentimenti dei volontari. Ricordarsi del macro-obiettivo...i nostri ragazzi hanno bisogno di tante cose, che avranno solo se tutti continueremo ad aiutare FFC e LIFC in maniera incondizionata. Credo però che questo cambiamento non si decida in maniera razionale; riusciremo a farlo solo quando saremo pronti, quando saremo maturati e veramente convinti, ed uscirà dal cuore, più forte della ragione.

Antonio, paziente, LIFC regionale

In una precedente intervista ho lamentato, in qualità di membro della LIFC, la lontananza della SIFC e della FFC, da un'associazione di pazienti piccola come quella della nostra regione. Quasi sempre da sola, tranne qualche sporadico episodio, la nostra associazione ha portato avanti, con non poche difficoltà, grandi battaglie, come quelle relative all'istituzione del centro regionale di cura e alla sensibilizzazione delle istituzioni regionali alle problematiche sanitarie e sociali dei pazienti affetti da fibrosi cistica. In qualche occasione membri della LIFC di regioni della nostra macro-area hanno affiancato la nostra associazione e le hanno indicato la strada da percorrere per il raggiungimento di specifici obiettivi.

Di SIFC e FFC io ne ho sentito solo parlare e come membro LIFC non ho mai avuto l'occasione di incontro e confronto con un loro rappresentante. Tutte le novità emerse in sede di convegni SIFC nonché l'oggetto di progetti di ricerca portati avanti da FFC sono stati sottoposti alla mia attenzione solo dal direttore del centro di cura, unica fonte attendibile di informazione. Ma è stato sempre un ascolto a senso unico. Come fare allora perché SIFC e LIFC ascoltino le mie reali esigenze? A chi denunciare le carenze strutturali in cui versa il nostro centro di cura? A chi riferire le nostre priorità in termini di ricerca scientifica?

Sicuramente LIFC, SIFC e FFC hanno viaggiato fino ad ora su binari paralleli attraverso iniziative personali e distinte che non hanno permesso di raggiungere a pieno gli obiettivi prioritari. Ciò ha contribuito a diffondere in noi pazienti una sensazione di distacco dalle altre due società. Pertanto è necessario che questi binari convergano, che la voce dei pazienti attraverso la LIFC arrivi forte, chiara e condivisa alla SIFC e alla FFC e che con una sorta di alleanza strategica, le tre società si adoperino affinché, tramite una forte condivisione, gli obiettivi dei pazienti vengano raggiunti.

Mi si chiede attraverso quale modalità ciò è realizzabile?

Condivido la proposta di un setting decisionale strategico

comune che va comunque preceduto da incontri condivisi della tre società, durante i quali vengano anzitutto ascoltati i bisogni reali dei pazienti. In seguito i bisogni devono essere vagliati in termini di priorità e quindi, solo in una fase successiva possono essere individuate le strategie da adottare per soddisfare tali bisogni. E non sempre i bisogni dei pazienti possono dirsi coincidenti. Gli incontri tra le tre società dovrebbero essere quindi preceduti da incontri separati delle LIFC regionali, dai quali dovrebbero scaturire i bisogni dei singoli centri di cura. Infatti, in un momento come questo, in cui ancora non è stata raggiunta una uniformità di assistenza sul territorio nazionale, sempre più spesso questi bisogni non coincidono.

Per i pazienti della mia regione che solo da poco hanno visto l'istituzione di un centro di cura, i bisogni principali sono legati al superamento delle difficoltà strutturali in cui versa il nostro centro e sicuramente meno alla ricerca scientifica. Come si può pensare infatti di entrare a far parte di un protocollo di ricerca relativo alla sperimentazione di un nuovo farmaco, se il nostro centro di cura non riesce nemmeno, ad assicurare la continuità assistenziale?

In Italia si sta procedendo all'accreditamento dei singoli centri di cura. Aspettiamo con ansia la verifica del nostro centro affinché queste carenze vengano messe in luce. Si può definire centro regionale per la cura della Fibrosi Cistica un centro in cui esiste un solo medico, che, in assenza di un infermiere e un fisioterapista dedicato, è costretto ad assumere anche queste mansioni, che, nei periodi di ferie o di aggiornamento o di malattia non può avvalersi della sostituzione di un collega? Queste, allo stato attuale, sono le mie priorità.

La LIFC regionale e il direttore del centro con tanto impegno si sono adoperati per la risoluzione di tali problematiche ma, la loro voce a livello regionale è rimasta inascoltata.

Diventa necessaria pertanto un'azione congiunta di forza delle tre società perché l'obiettivo dei pazienti della nostra regione si concretizzi. E' necessario che le tre società facciano sentire la loro voce a livello nazionale per poter poi fare pressione sulle istituzioni regionali.

È necessario partire dalle singole realtà periferiche e poi agire a livello centrale per un ritorno positivo alla periferia. Una volta raggiunti gli obiettivi considerati prioritari in una scala di necessità, andrebbero poi perseguiti gli altri, non meno importanti ma sicuramente meno impellenti. Una volta risolti i problemi relativi all'assistenza possiamo concentrare la nostra attenzione sulla ricerca scientifica.

CENTRI A CONFRONTO



SCREENING E MONITORAGGIO DEL DIABETE

Descrivi per ciascuno degli anni 2013-2014 e 2015 i seguenti dati relativi ai pazienti in cura presso il tuo Centro:

- a) numero di OGTT eseguiti nei soggetti di età superiore ai 10 anni, che non sono in terapia insulinica, sia con sufficienza che insufficienza pancreatica, precisando il dato nelle fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, >= 40 anni; il numero di OGTT va espresso in percentuale rispetto ai pazienti in cui è richiesto di farlo (età superiore ai 10 anni/sufficienza o insufficienza pancreatica/non già in terapia insulinica); pertanto è richiesto di presentare per le diverse fasce di età il numero di soggetti in cui è richiesto di fare l'OGTT e la percentuale di pazienti in cui viene effettivamente eseguito l'OGTT, nei tre anni considerati; ti chiedo inoltre di commentare questi dati anche alla luce di quanto riportato dal Registro Nord Americano dei pazienti del 2014 o del 2015 sul numero degli OGTT eseguiti;
- b) numero di soggetti in insulino-terapia nelle fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, >= 40 anni;
- c) numero di soggetti in insulino-terapia per le fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, >= 40 anni, con almeno due consulenze specialistiche diabetologiche.

Possibilmente tabella i dati richiesti in a, b e c, tenendo conto dei tre anni di monitoraggio (2013, 2014 e 2015) e delle diverse fasce di età. Inoltre descrivi se i pazienti con CFRD sono seguiti da un team di diabetologi e con quali modalità, ed in particolare quali accertamenti vengono eseguiti per il monitoraggio della nefropatia diabetica.

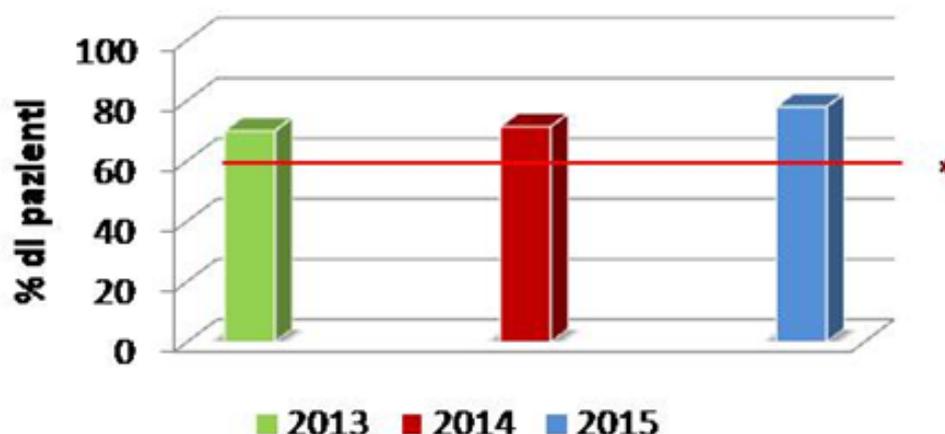
La seguente Tabella riporta i dati raccolti nel Centro Pediatrico e Centro Adulti di Napoli.

Fasce di età (anni)	OGTT*						N° soggetti in insulino-terapia			N° soggetti in insulino-terapia con almeno 2 consulenze diabetologiche (%)		
	N° soggetti nei quali deve essere eseguito			N° soggetti nei quali è stato effettivamente eseguito (%)								
	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
10 – 17	40	42	44	28 (70)	30 (71)	35 (80)	33	33	29	33 (100)	33 (100)	29 (100)
18 – 29	61	64	67	30 (49)	40 (63)	52 (78)	29	31	38	29 (100)	31 (100)	38 (100)
30 – 39	53	55	64	35 (66)	38 (69)	48 (75)	15	15	16	15 (100)	15 (100)	16 (100)
≥ 40	64	67	67	33 (52)	49 (73)	50 (75)	8	8	9	8 (100)	8 (100)	9 (100)

*: la curva da carico del glucosio con glicemia a digiuno e 120' (OGTT), rappresenta il test di screening per identificare le anomalie del metabolismo del glucosio; deve essere eseguito in tutti i soggetti di età superiore ai 10 anni, che già non assumono insulina, sia con insufficienza che sufficienza pancreatica [Position Statement of the American Diabetes Association and a clinical practical guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2010; 33:2697-708 – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) clinical practice consensus. Guidelines 2014. Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl 20):65-76]

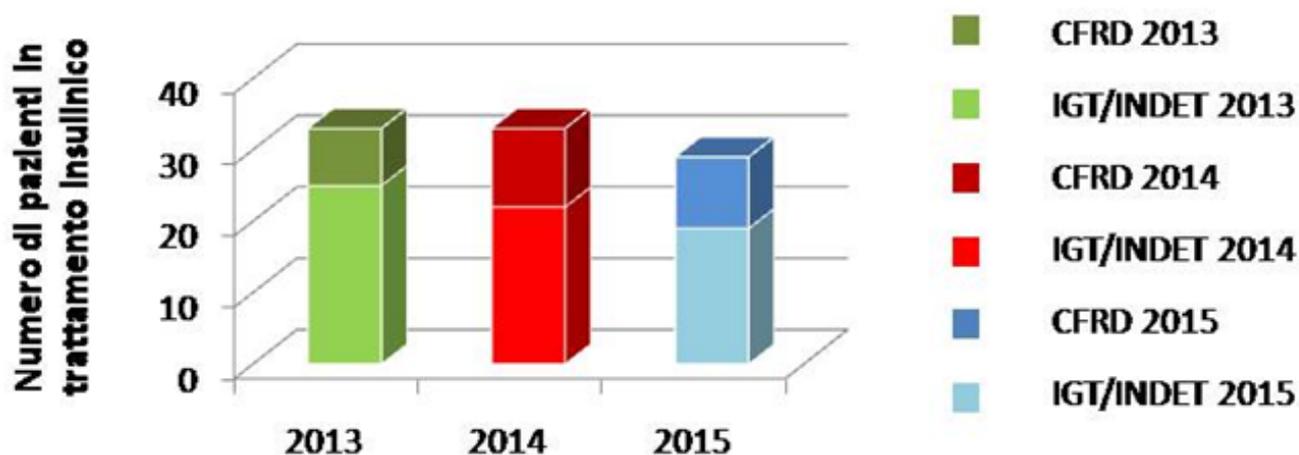
Centro Pediatrico

I seguenti dati sono relativi ai pazienti della fascia di età 10-17 anni, seguiti presso il Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica-Sezione Pediatrica di Napoli.



a) Percentuale di pazienti con Fibrosi Cistica (FC) tra i 10 e i 17 anni seguiti presso il Centro di età superiore ai 10 anni/sufficienza pancreaticata o insufficienza pancreaticata/non già in terapia insulinica che ha praticato OGTT (2013: 28/40 pazienti pari a 70%; 2014: 30/42 pazienti pari a 71,4%; 2015: 35/44 pazienti pari a 79,5%).

* La linea rossa rappresenta la mediana di OGTT (57,2%) eseguiti nella stessa categoria di pazienti americani riportata nel Registro della Cystic Fibrosis Foundation del 2015.



b) Numero di pazienti tra 10 e 17 anni seguiti presso il Centro in insulino-terapia (insulina glargine associata o meno ad insulina rapida). CFRD: Cystic Fibrosis Related Diabetes; IGT: Impaired glucose tolerance; INDET: Indeterminate glycemia.

c) Tutti i pazienti tra 10 e 17 anni in insulino-terapia praticano almeno 2 consulenze specialistiche diabetologiche ogni anno.

Le procedure di screening e diagnosi di Diabete presso il nostro Centro sono in accordo con le attuali raccomandazioni per i pazienti FC (1, 2), fatta eccezione per l'età d'inizio dello screening più bassa (3) rispetto a quella raccomandata. Tale indicazione deriva dall'esperienza clinica del nostro Centro condivisa con il Centro di Diabetologia pediatrica del nostro Dipartimento, che vanta significativa esperienza in FC.

I protocolli interni prevedono pertanto che:

- tutti i pazienti a partire dai 4 anni di vita effettuano un carico orale di glucosio (2h-75g, 1,75g/kg OGTT), almeno una volta/anno. Il test viene effettuato in condizioni di stabilità clinica dopo almeno 8 ore di digiuno.

- in caso di riacutizzazione respiratoria tale da richiedere terapia antibiotica ev e/o trattamento steroideo per via sistemica viene effettuato profilo glicemico con valutazione delle glicemie al mattino a digiuno e a 1-2 ore dal pasto almeno per le prime 48 ore.

Diagnosi

La diagnosi di CFRD viene definita nel momento in cui per la prima volta il paziente soddisfa i criteri per la diagnosi (1, 2). La valutazione dell'OGTT sarà in accordo con le attuali linee guida (1,).

Le attuali raccomandazioni considerano stati di prediabete sia le condizioni di *Intolleranza al glucosio* (IGT) che di INDET (*Indeterminate glycemia*, una condizione di normale tolleranza glucidica con valori di glicemia a 60 minuti >200 mg/dl).

Il nostro Centro pone stessa attenzione ai pazienti con *Normale Tolleranza Glucidica* (NGT) ma con valori di glicemia ai tempi intermedi tra 140 e 200 (da noi definiti come *Abnormal glucose tolerance* 140, AGT 140) ponendoli a stretto monitoraggio del metabolismo glicidico, della funzionalità polmonare e dello stato nutrizionale.

Management e monitoraggio

I pazienti con anomalie del metabolismo glucidico vengono sottoposti a consulenza diabetologica per condividere il tipo di percorso diagnostico-terapeutico adatto ad ogni paziente, come, ad esempio, stabilire la necessità di monitoraggio glicemico continuo (CGM) (4) o di monitoraggio delle glicemie a domicilio e/o l'eventuale terapia insulinica con le corrispettive modalità. La nostra esperienza clinica ha portato allo sviluppo di protocolli interni in merito alla terapia insulinica:

- terapia con insulina rapida/ultrarapida in eventuale combinazione con insulina lenta o insulina ultrarapida in infusione continua mediante microinfusore nei pazienti con CFRD-FH+.
- terapia con insulina ultralenta (glargine) in mono-somministrazione quotidiana nei pazienti CFRD-FH- , in eventuale combinazione con insulina rapida/ ultrarapida.
- terapia con insulina glargine nei pazienti INDET e IGT con scarsa crescita staturale-ponderale negli ultimi 6 mesi, declino della funzione polmonare nell'ultimo anno (nei bambini collaboranti), elevato numero di riacutizzazioni polmonari nell'ultimo anno.

I piani terapeutici vengono valutati paziente per paziente.

I pazienti per i quali è indicata la terapia insulinica vengono istruiti dai consulenti diabetologi alla somministrazione dell'insulina così come al monitoraggio delle glicemie da praticare a domicilio mediante glucometer almeno tre volte/die o secondo regime a "scacchiera", oppure mediante flash monitoring (*freestyle libre*). I pazienti vengono inoltre istruiti al riconoscimento dei sintomi di ipoglicemia e al relativo trattamento. L'HbA1c viene valutata solo per il monitoraggio. Per i pazienti con CFRD in terapia insulinica il goal del valore di HbA1c valutata trimestralmente è $\leq 7\%$, come raccomandato (1,2).

Dieta

Durante i controlli presso il Centro vengono ribadite raccomandazioni nutrizionali in accordo con le attuali linee guida per i pazienti FC, in particolare con valutazione del calcolo dei carboidrati e quindi del rapporto insulina/carboidrati, al fine di ottimizzare il controllo glicemico nei pazienti in terapia insulinica.

Esercizio fisico

Viene inoltre periodicamente ribadita l'importanza dell'attività fisica invitando i pazienti ad effettuare almeno due ore di attività aerobica settimanali.

Monitoraggio delle complicanze

- I pazienti con CFRD da almeno 5 anni vengono sottoposti a regolare valutazione delle complicanze microvascolari: dosaggio della microalbuminuria in occasione dei trimestrali controlli clinici, valutazione del fondo oculare per l'individuazione della retinopatia e valutazione neurologica annuali o secondo necessità.
- I pazienti con CFRD vengono sottoposti a regolare valutazione della pressione arteriosa in occasione dei controlli clinici trimestrali per valutare eventuale ipertensione arteriosa (PA max ≥ 130 mmHg, PA min ≥ 80 mmHg oppure PA $\geq 90^{\circ}$ pc per età e sesso in almeno due valutazioni separate).
- Valutazione annuale dell'assetto lipidico nei pazienti con CFRD e sufficienza pancreatica o con altri fattori di rischio cardiovascolari (obesità, familiarità per coronaropatia, terapia immunosoppressiva).
- Monitoraggio intensivo dell'equilibrio glico-metabolico programmato in caso di infezioni intercorrenti che possono richiedere un rapido aumento della terapia insulinica (soprattutto quando sia previsto l'uso di steroidi per via sistemica)

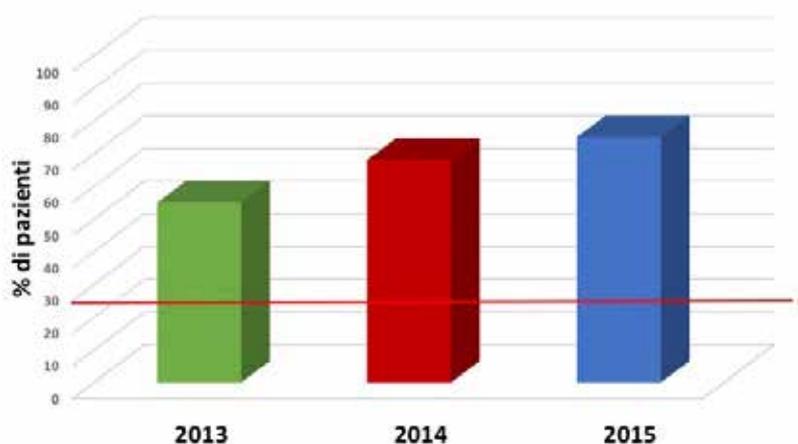
I pazienti con ipertensione o complicanze microvascolari devono essere sottoposti a corrispettivo trattamento/monitoraggio secondo quanto raccomandato per i pazienti diabetici non FC in accordo con i consulenti cardiologi, oftalmologi, nefrologi, fatta eccezione per la mancata restrizione dietetica di sodio o di proteine altrimenti raccomandata.

Riferimenti bibliografici

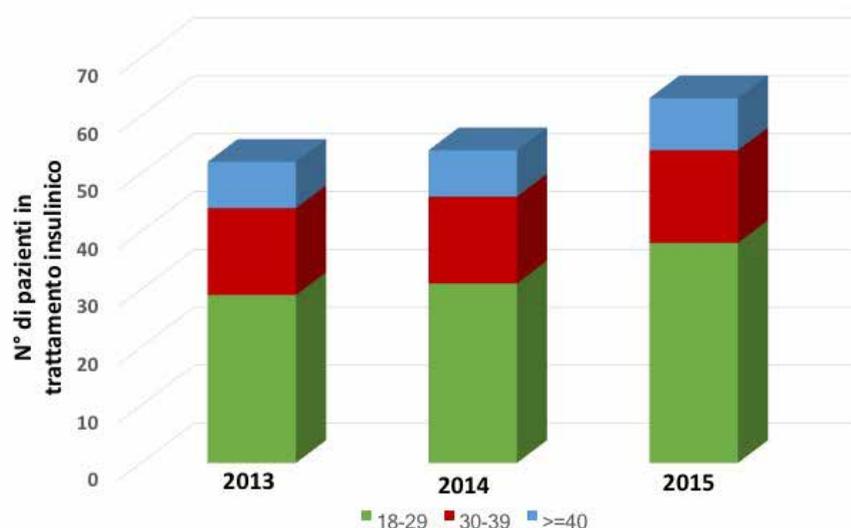
1. Moran et al. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15:65–76
2. Moran et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:2697-708
3. Mozzillo et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:162-167
4. Franzese et al. Continuous glucose monitoring system in the screening of early glucose derangements in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:109-116

Centro Adulti

I seguenti dati sono relativi ai pazienti della fascia di età ≥ 18 anni, seguiti presso il Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica-Sezione Adulti di Napoli.



b) Numero di pazienti di età ≥ 18 anni seguiti presso il Centro Adulti in insulino-terapia (insulina glargine associata o meno ad insulina rapida).



c) Tutti i pazienti di età ≥ 18 anni in insulino-terapia praticano almeno 2 consulenze specialistiche diabetologiche ogni anno.

Fabiola De Gregorio, Antonella Tosco, Valeria Raia – Centro Pediatrico, Napoli

(raia@unina.it)

Paola Iacotucci, Vincenzo Carnovale – Centro Adulti, Napoli

(vincenzo.carnovale@unina.it)

Fasce di età (anni)	OGTT*						N° soggetti in insulino-terapia	Soggetti in insulino-terapia con almeno 2 consulenze diabetologiche N°(%)#					
	N° soggetti nei quali deve essere eseguito			Soggetti nei quali è stato effettivamente eseguito N° (%)§				2013	2014	2015	2013	2014	2015
	2013	2014	2015	2013	2014	2015							
10 – 17	49	49	51	13 (27)	27 (55)	28 (60)	2	2	4	ND	1 (50)	3 (75)	
18 – 29	60	62	62	36 (60)	34 (55)	37 (60)	11	13	14	ND	7 (54)	6 (43)	
30 – 39	25	29	34	17 (68)	14 (48)	18 (53)	20	19	18	ND	10 (53)	9 (50)	
≥ 40	21	26	27	12 (57)	10 (38)	14 (52)	17	22	22	ND	4 (18)	0 (0)	

*: la curva da carico del glucosio con glicemia a digiuno e 120' (OGTT), rappresenta il test di screening per identificare le anomalie del metabolismo del glucosio; deve essere eseguito in tutti i soggetti di età superiore ai 10 anni, che già non assumono insulina, sia con insufficienza che sufficienza pancreatica [Position Statement of the American Diabetes Association and a clinical practical guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2010; 33:2697-708 – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) clinical practice consensus. Guidelines 2014. Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl 20):65-76]; §: riportare sia il numero dei soggetti che, tra parentesi, la percentuale rispetto al numero dei soggetti nei quali l'OGTT dovrebbe essere stato eseguito (tre colonne precedenti); #: riportare sia il numero dei soggetti che, tra parentesi, la percentuale rispetto al numero di soggetti in insulino-terapia (tre colonne precedenti)

Il Registro nord-americano del 2015 riporta il preoccupante dato di un uso ancora poco frequente dell'OGTT come test di screening annuale per la diagnosi di diabete in pazienti sia con sufficienza che insufficienza pancreatica di età > 10 anni, non in terapia insulinica. La percentuale di individui non diabetici ricevente OGTT era del 57,2% in età 10-17 anni e 29,1% in età > 18 anni.

Nel nostro centro dal 2013 abbiamo attuato misure facilitanti il monitoraggio del metabolismo glicidico al fine di implementare l'applicazione delle linee guida internazionali, come riportato in forma di abstract al recente congresso europeo per la Fibrosi Cistica (Terlizzi V et al. Cystic Fibrosis-related diabetes screening: are there easy measures to implement the guidelines? JCF 16S1 (2017) S63-S174): il carico orale di glucosio è stato introdotto nel contesto del controllo generale annuale in tutti i soggetti di età > 10 anni, non in terapia insulinica; inoltre le misure della glicemia al T0 e T120 vengono ottenute con stick utilizzando un glucometro in dotazione, a differenza del classico prelievo ematico venoso. Questo ha determinato un incremento delle percentuali di soggetti riceventi OGTT annuale, soprattutto nella fascia di età 10-17 anni, come riportato in tabella. Inoltre i pazienti in regime di ricovero effettuano profilo glicemico pre e post prandiale, soprattutto in corso di terapia steroidea.

Dai dati analizzati risulta una bassa percentuale di pazienti in terapia insulinica, soprattutto nell'età pediatrica (<3% vs il 5-10% riportato dalle linee guida ISPAD). Questo punto necessita sicuramente di essere monitorato nel tempo. Allo stesso modo va incrementato il numero di valutazioni diabetologiche nei soggetti in terapia insulinica, soprattutto nell'età adulta. Per quanto riguarda il monitoraggio, nell'ambito del controllo generale annuale e delle valutazioni diabetologiche, viene effettuato il dosaggio della emoglobina glicosilata, oltre che l'assetto lipidico mediante prelievo ematico e annualmente il dosaggio della microalbuminuria e del rapporto albumina-creatinina su urine nei soggetti in terapia insulinica da oltre 5 anni; più raramente viene richiesta la valutazione oculistica e neurologica per individuare la presenza di retinopatia o neuropatia periferica, presenti comunque in < 1% dei casi secondo il registro nordamericano. Costante ad ogni visita risulta invece il controllo della pressione arteriosa.

Vito Terlizzi, Michela Francalanci, Cesare Braggion
(vito.terlizzi@meyer.it)



SAPER FARE

a cura di: S. Volpi

AEROSOLTERAPIA PER LE ALTE VIE AEREE CON DISPOSITIVO PARI SINUS

1. INTRODUZIONE

Nella malattia respiratoria della fibrosi cistica (FC) si osservano frequentemente infiammazioni ed infezioni delle alte vie aeree che si manifestano con sinusiti e talvolta poliposi nasale. I seni paranasali in FC sono inoltre spesso sede di colonizzazione batterica che si ritiene possa precedere o essere correlata alla colonizzazione delle basse vie aeree. Per tali motivi la terapia aerosolica per le alte vie respiratorie è argomento di interesse e trova sempre più diffusione presso i Centri di cura della FC.

Date le caratteristiche anatomo-fisiologiche delle alte vie aeree dei soggetti con FC, i dispositivi aerosolici convenzionali non sono in grado di raggiungere in modo efficace i seni paranasali. I seni paranasali in FC, infatti, sono frequentemente caratterizzati da ostruzione degli osti, varianti anatomiche (mucocele, ipoplasia, ...) e pressorie. L'unico apparecchio in commercio in grado di diffondere l'aerosol nei seni paranasali è il dispositivo Pari Sinus. Esso è un aerosol a pistone che produce un flusso aerosolico continuo completato da un'onda pressoria pulsante. Ciò genera un "aerosol vibrato" che favorisce lo scambio di aria tra i seni e la cavità nasale.

2. INDICAZIONI

L'aerosolterapia per le alte vie aeree è indicata in caso di sinusiti, poliposi nasale, rinosinusiti e sindromi rinobronchiali.

I vantaggi della terapia topica sono i seguenti:

- favorire la ventilazione di zone soggette ad ostruzione e ristagno mucoso;
- raggiungimento di un sito poco vascularizzato in cui la terapia sistemica ha minor efficacia;
- somministrazione di minor quantità di medicinale con riduzione degli effetti collaterali;
- distribuzione del nebulizzato significativamente superiore rispetto a qualsiasi spray nasale, dimostrato mediante studi scintigrafici;
- umidificazione delle mucose nasali;
- mantenimento dei risultati ottenuti in seguito a chirurgia ORL.

3. CONTROINDICAZIONI

L'aerosolterapia per le alte vie aeree è generalmente ben tollerata e sicura. A seconda delle indicazioni dello specialista e delle condizioni cliniche (eventi acuti come epistassi o gravità dell'ostruzione nasale), essa può essere controindicata. Inoltre possono essere prescritti diversi farmaci che a loro volta presentano varie controindicazioni e possibili effetti avversi, riportati sulla scheda tecnica.

4. MATERIALI E STRUMENTI

Lo strumento Pari Sinus è un aerosol a pistone dotato di un nebulizzatore specifico per il trattamento delle alte vie aeree (naso e seni paranasali) (Figura 1, 2).

Figura 1





Figura 2

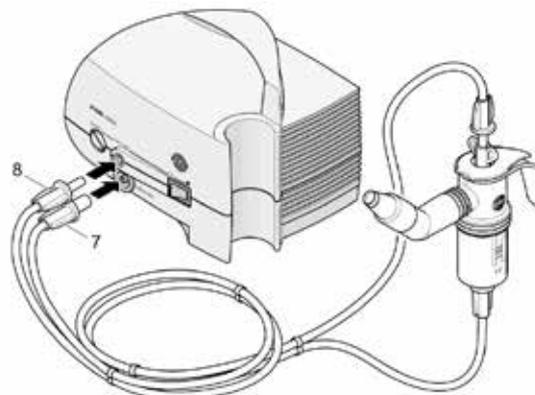


Di seguito si riporta la modalità di assemblaggio delle varie componenti dello strumento Pari Sinus.

PREPARAZIONE DELLO STRUMENTO PARI SINUS

1	Lavarsi accuratamente le mani.	
2	Inserire l'ugello arancione sulla parte inferiore del nebulizzatore.	
3	Collegare l'elemento angolare e l'elemento per il collegamento nasale al nebulizzatore.	
4	Inserire la soluzione o il farmaco da nebulizzare nel serbatoio e chiudere il coperchio.	
5	Inserire il collegamento per la vibrazione sul nebulizzatore e collegarlo al primo tubo con la presa dell'apparecchio Vibration. Con il secondo tubo collegare la parte inferiore del nebulizzatore con la presa dell'apparecchio Air Luft. Collegare il cavo di alimentazione alla presa elettrica.	

STRUMENTO PARI SINUS ASSEMBLATO



5. MODALITÀ

L'aerosolterapia con lo strumento Pari Sinus ha lo scopo di somministrare farmaci e soluzioni nelle cavità paranasali. Perché ciò avvenga, la nebulizzazione del farmaco avviene direttamente nelle narici. A differenza dell'aerosolterapia per le basse vie respiratorie, la somministrazione dell'aerosol avviene durante un'apnea di breve durata, con la chiusura del palato molle che fa sì che il farmaco non fuoriesca dalla bocca, ma si depositi nelle cavità paranasali.

Di seguito sono riportate nel dettaglio le istruzioni affinché l'aerosolterapia sia efficace.

AEROSOLTERAPIA CON STRUMENTO PARI SINUS	
1	Soffiare il naso.
2	Eseguire le irrigazioni nasali con soluzione fisiologica o altre soluzioni come da prescrizione medica.
3	Sedersi con il busto eretto in posizione rilassata.
4	<p>Posizionare l'elemento per il collegamento nasale in una narice in modo da chiuderla. Posizionare il tappo nasale nella narice controlaterale. Il tappo ha una piccola apertura che fornisce una resistenza; <u>non tappare mai</u> tale apertura durante il trattamento.</p> 
5	Accendere lo strumento.
6	<p>Chiudere il palato molle. Per fare ciò pronunciare la lettera "K" e premere la lingua contro il palato. In alternativa aprire il più possibile la bocca.</p> <p>NB: se il palato molle è chiuso si deve avvertire una vibrazione a livello del tappo nasale e non si deve vedere fuoriuscita di farmaco dalla bocca.</p>
7	Mantenere la chiusura del palato molle e stare in apnea per 8-10 secondi, dopo di che fare una pausa per riposare e respirare.
8	Riprendere la terapia come sopra. A metà terapia cambiare narice (la terapia dura circa 5 minuti per narice).
9	Spegnere lo strumento, scollegarlo dalla rete elettrica, quindi smontare le singole componenti e procedere con la pulizia/disinfezione.

6. PULIZIA E DISINFEZIONE

Una volta terminata la terapia, staccare il nebulizzatore e lasciare l'apparecchio acceso qualche secondo per asciugare i tubi di collegamento.

PULIZIA

Smontare tutte le componenti e procedere alla pulizia con acqua calda e una piccola dose di detergente secondo il metodo normalmente utilizzato per i dispositivi aerosolici.

DISINFEZIONE

È possibile utilizzare metodi a freddo (immersione in ipoclorito di sodio per 15 minuti) o a caldo (bollitura per 5 minuti o utilizzo di sterilizzatori a vapore) con la medesima frequenza degli altri strumenti per l'aerosolterapia.

Note:

La base dell'apparecchio va regolarmente pulita esternamente con un panno inumidito. Non è necessario disinfettare i tubi di collegamento che devono però essere fatti asciugare e sostituiti circa ogni 6 mesi di utilizzo.

Il filtro posto nella parte anteriore dello strumento va sostituito ogni 6 mesi o prima se è visibilmente annerito.

Il nebulizzatore va sostituito in media ogni 6 mesi di utilizzo.

7. ABILITÀ DEL PERSONALE DEDICATO

L'addestramento alla corretta modalità di utilizzo dello strumento Pari Sinus è fondamentale per garantirne l'efficacia terapeutica. È sempre necessario programmare un incontro con il personale incaricato per l'educazione.



8. DURATA COMPLESSIVA DELLA PROCEDURA

L'addestramento e l'apprendimento della tecnica di inalazione richiedono tempo, attenzione e collaborazione.

9. MATERIALE INFORMATIVO

Nei Centri sono a disposizione opuscoli informativi educativi destinati a chi utilizza il dispositivo Pari Sinus che possono richiarsi al personale fisioterapico e infermieristico.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Aanaes K, Johansen HK, Skov M, Buchvald FF, Hjuler T, Pressler T, Hoiby N, Nielsen KG, von Buchwald C. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? *Rhinology*. 2013 Sep; 51(3):222-30
2. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Sep; 125(3):265-9
3. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, Nielsen KG, Fisker J, Skov M, Høiby N, von Buchwald C. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros*. 2012 Dec; 11(6):525-31
4. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*. 2009 Jun; 8 Suppl 1: S10-4
5. Mainz JG, Michl R, Pfister W, Beck JF. Cystic fibrosis upper airways primary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1; 184(9):1089-90
6. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C, Riethmüller J, Graepler-Mainka U, Wiedemann B, Beck JF. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros*. 2014 Jul; 13(4):461-70
7. Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, Koitschev C, Keller PM, Riethmüller J, Wiedemann B, Beck JF. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Feb 10; 8:209-17
8. Maniscalco M, Sofia M, Weitzberg E, Lundberg JO. Sounding airflow enhances aerosol delivery into the paranasal sinuses. *Eur J Clin Invest*. 2006 Jul; 36(7):509-13
9. St Martin MB, Hitzman CJ, Wiedmann TS, Rimell FL. Deposition of aerosolized particles in the maxillary sinuses before and after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2007 Mar-Apr; 21(2):196-7
10. Raynor EM, Butler A, Guill M, Bent JP. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 May; 126(5):581-3
11. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 11:41-44

Elena Salonini, Clizia Cazzaroli, Silvia Dal Prà – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Ospedale di Borgo Trento, Verona
(elena.salonini@ospedaleuniverona.it)

CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

Caso clinico n. 26: ABPA ed atelettasia...incontro fortuito?

Ragazzo di 13 anni, diagnosi attraverso screening neonatale (deltaF508/2183AA->G). Quadro clinico di base caratterizzato da: i) malattia broncostruttiva di grado lieve (FEV₁ 96% al best del 2017, media ultimi 6 mesi FEV₁ 92.7% pred; MEF 25/75 % 70%)(Figura 1); ii) colonizzazione delle vie aeree da *Staphylococcus aureus* e *Aspergillus Fumigatus*, riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* recente; iii) la TAC del torace un anno prima dell'evento mostra ispessimento delle pareti bronchiali a livello ilo-perilare bilaterale (> a destra) e al lobo superiore destro presenza di multiple chiazze di addensamento parenchimale peri e intrabronchiali associate ad iniziali bronchiectasie; non airtrapping (Figura 2); iv) ABPA in terapia con itraconazolo da 6 mesi e daltacortene per via orale; IgE di partenza 1629 kU/L; v) terapia di fondo con inalazione di ipertonica salina 7% e RhdNase, broncodilatatori a lunga durata d'azione, tobramicina due volte al dì ed azitromicina per os.

Negli ultimi 10 mesi andamento clinico silente con assenza di episodi di riacutizzazione infettivo-respiratoria ed andamento stabile della funzionalità spirometrica. All'ultima valutazione ambulatoriale, per riscontro di ipofonesi in sede apicale destra, è stata eseguita una radiografia del torace, che mostra atelettasia del lobo superiore dx (Figura 3). Dati attuali:

FEV₁ 94% predetto, MEF 25-75 77% predetto, indici di flogosi negativi ed emocromo nella norma, IgE 1695 kU/L; tuttora in corso terapia con itraconazolo e daltacortene (12,5 mg a giorni alterni). Per approfondimento diagnostico è stata richiesta laringo-tracheo-broncoscopia che ha evidenziato: "Trachea in asse, carena sottile e mobile, non secrezioni patologiche, bronchi pervi e mobili nei settori endoscopicamente esplorabili. Si segnala lieve riduzione del lume del bronco apicale superiore di destra".

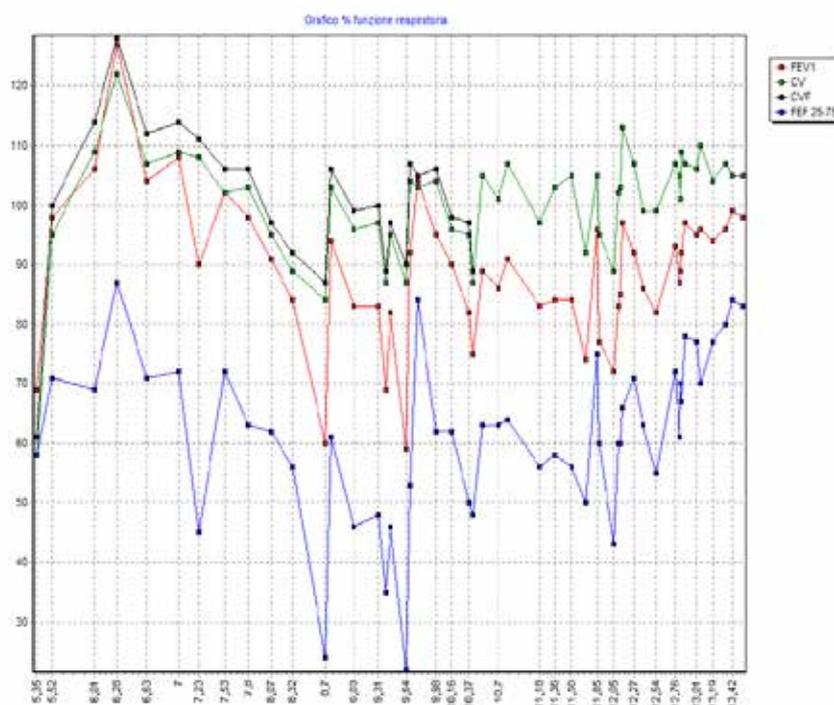


Figura 1 – Andamento della spirometria da circa 6 ai 13 anni.



Figura 2 – TAC torace (un anno prima dell'evento)



Figura 3 – Atelettasia del lobo superiore dx alla radiografia del torace

Quesito clinico: Come s'inquadra dal punto di vista diagnostico e terapeutico l'atelettasia del lobo superiore dx?

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. Considerata la persistenza di infezione delle vie aeree da parte di *Aspergillo fumigatus* e le caratteristiche delle secrezioni bronchiali in questa situazione uno stop del bronco principale può essere responsabile dell'atelettasia lobare;
2. Riacutizzazione respiratoria batterica, responsabile dell'atelettasia lobare;
3. Approfondimento diagnostico con esecuzione di TAC del torace ed eventuale ripetizione della broncoscopia al termine di un trattamento nel sospetto di una anomalia anatomica delle strutture bronchiali o di una compressione estrinseca sui bronchi del lobo superiore dx;
4. L'atelettasia non è una complicanza tipica dell'ABPA ma la non riduzione delle IgE nonostante la terapia da almeno un semestre, richiede di considerare questa complicanza una "ricaduta" di ABPA e di riavviare la terapia con steroide a dose piena;
5. L'atelettasia si può verificare come manifestazione radiologica dell'ABPA e ciò richiede di riavviare la terapia per ABPA.

Riferimenti bibliografici

- P.Nagakumar, T. Hilliard. Recurrent lobar atelectasis in a child with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2012; 105(S2):S50-S52
- Whitaker PI, Brownlee K, Lee T, Conway S, Etherington C, Peckham D. Sequential bronchoscopy in the management of lobar atelectasis secondary to allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2011; 18(1):57-60
- P.L. Shah, S.F. Scott, M.E. Hodson. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human Dnase. *Respiratory Medicine* 1994; 88:313-15

Luigi Lubrano, medico, CRR di Verona
(luigi.lubrano84@gmail.com)

ICONOGRAFIA

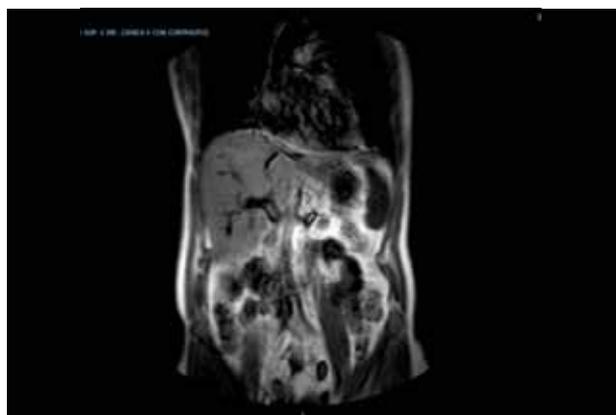
a cura di: R. Casciaro

HBV in fibrosi cistica: attesa o trattamento?

Adulta di 49 anni con insufficienza pancreatica (genotipo F508del/R334W), Ostruzione bronchiale lieve-moderata con infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*; non complicanze e comorbidità, né evidenze di epatopatia. Infezione cronica da HBV dall'età adolescenziale (positività dell'Ag Australia); le verifiche recenti dei marcatori di HBV hanno evidenziato: HBsAg positivo, HBsAb negativo, HBcAb IgG positive, IgM negative, HBeAg negativo, HBeAb positivo, HBV-DNA positivo (2×10^3 IU/ml). Mai note di citolisi e colestasi; al Fibroscan F0 Stiffness 3.0 kPa. Evidenze di replicazione virale sempre attiva (da un minimo di 1.1×10^4 ad un massimo di 2.93×10^4 IU/ml).



Ecografia addominale attuale e precedenti senza rilievi epatici.



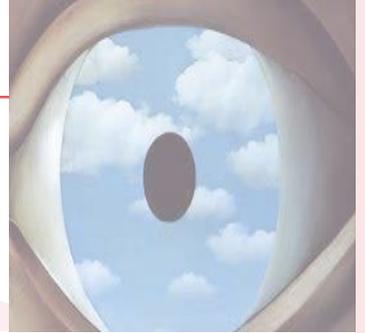
Non rilievi epatici significativi nemmeno alla RM.

Considerando la presenza di una patologia di base come la fibrosi cistica e l'ottica futura di un trapianto polmonare, della variante mutante pre-core dell'HBV (HBeAg negativo e antiHBe positivo) con fluttuazioni della carica virale, è stato deciso di intraprendere terapia con Entecavir (1 cpr/die da 0.5 mg) che dopo un mese ha negativizzato l'HBV-DNA.

Riferimenti bibliografici

- Lapalus M, laouenan C, Cardoso AC, Estrabaud E, Carvalho-Filho RJ et al. Precore/core promoter variants to predict significant fibrosis in both HBeAg positive and negative chronic hepatitis B. *Liver Int* 2015; 35(9):2082-89
- Okada M, Enomoto M, Kaada N, Nguyen MH. Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017, Jul 28; doi: 10.1080/17474124.2017.1361822

Flavia Parrinello, CRR Genova
(RosariaCasciaro@gaslini.org)



Bioetica clinica in fibrosi cistica: la storia di Andrea

Introduzione

Come nei precedenti numeri di Orizzonti la rubrica di Bioetica ospita una storia clinica di un Centro FC, presentata mediante la narrazione dei professionisti che l'hanno vissuta.

Con Beatrice abbiamo messo in luce alcuni aspetti di un faticoso rapporto di cura di una paziente minore, con Agata abbiamo esplorato gli effetti sui curanti di un rifiuto di trapianto per motivi religiosi e con Andrea rifletteremo sul mancato (?) rispetto delle volontà di fine vita espresse da un paziente adulto. L'analisi bioetica cercherà di ricomporre il quadro dei diritti e dei doveri dei soggetti morali della storia, avvalendosi anche del contributo giuridico ed etico dell'ospedale in cui è deceduto il paziente.

Quesito: Di fronte a volontà di fine vita consapevolmente espresse dal paziente e conosciute dai curanti FC, cosa può determinare di fatto una loro non accoglienza? Come prevenire casi di "accanimento terapeutico" o comunque di interventi non conformi alla volontà e sensibilità del paziente e dei familiari?

I. LA STORIA DI ANDREA

Andrea: 30 anni, diagnosi di FC a 6 mesi, classico andamento clinico caratterizzato da colonizzazione batteriche polmonari curate e ben controllate, evoluzione di danno polmonare dopo la pubertà. Fin dall'adolescenza il ragazzo si mostra saggio e determinato, si laurea e si inserisce nel mondo del lavoro con entusiasmo. Più recentemente usa la NIV di notte e/o di giorno, con o senza O2 in base alla presenza di riacutizzazione; fa le terapie endovena in orari che limitino il meno possibile la sua ricca vita sociale. Decide consapevolmente di non entrare in lista di trapianto bipolmonare. Una notte, durante un ricovero per riacutizzazione infettiva, Andrea ha un'insufficienza respiratoria acuta: è angosciato della fame d'aria, della morte e chiede lucidamente e spontaneamente di essere intubato. L'anestesista di turno, temendo un exitus dopo l'intubazione e ipotizzando l'inserimento in lista trapianto, decide di posizionare l'ECMO. Andrea muore dopo alcuni giorni.

Famiglia: comunicativa, consapevole e collaborativa. La decisione presa "in urgenza" dall'anestesista ha determinato successivamente nei genitori di A. un forte disagio, perché di fatto non sono state rispettate le volontà del figlio.

2. I CONTRIBUTI DEI PROFESSIONISTI DEL CENTRO FC

MEDICO I

Credo che la storia di Andrea possa essere di insegnamento a tutti noi professionisti FC (medici, infermieri, psicologi, FT, etc.) e anche di sostegno ai pazienti affetti da malattia cronica invalidante ed evolutiva. Di fatto, in qualche modo non siamo mai sufficientemente preparati a fare le scelte giuste, a sostenere e accompagnare i nostri pazienti nel rispetto dei loro bisogni e soprattutto desideri.

Andrea aveva una "classica" malattia fibrocistica, ha avuto un "classico iter diagnostico" con diagnosi per sintomi a 6 mesi, ha avuto un "classico andamento clinico" caratterizzato da colonizzazione batteriche polmonari curate e ben controllate, una "classica evoluzione di danno polmonare" dopo la pubertà. Ed è morto a 30 anni, 4 mesi e 3 giorni.

Da sempre la famiglia si è mostrata compliant in follow-up (basta vedere la regolarità annuale di tutti gli accessi annuali in ospedale nonostante abitasse fuori regione) e nelle terapie (consulti psicologici). Andrea, sempre molto saggio anche durante i suoi momenti di "irritazione" in adolescenza, non avrebbe mai fatto qualcosa che potesse dispiacere ai suoi genitori. Figlio unico di una famiglia armoniosa, comunicativa e consapevole della realtà della malattia (mamma infermiera).

Andrea si laurea, è introdotto nel mondo del lavoro, è molto impegnato e lo fa con entusiasmo; usa la NIV di notte e/o di giorno, con o senza O2 (in base al tipo di riacutizzazione) e fa le sue terapie endovena in orari che limitino il meno possibile la sua libertà di vita perché ha anche molti amici. Decide però di non entrare in lista di trapianto bipolmonare.

Una notte, durante un ricovero per riacutizzazione infettiva, apparentemente in un momento di recupero di stabilità clinica, Andrea ha un'insufficienza respiratoria acuta: è angosciato della fame d'aria, della morte e chiede con consapevolezza e sua spontanea volontà di essere intubato.

Accade che l'anestesista di turno di notte, viste le condizioni polmonari particolarmente gravi, temendo un exitus appena intubato,

decide di posizionare l'ECMO, ipotizzando anche l'inserimento in lista di trapianto bipolmonare urgente. La decisione presa "in urgenza" ha determinato successivamente nei genitori un disagio reale perché di fatto non erano state rispettate le volontà di Andrea che aveva in piena consapevolezza fatto la sua scelta di vita.

Vedere Andrea in ECMO è stato vissuto dalla famiglia come un accanimento terapeutico, anche se non è stata mai attivata la lista di trapianto bipolmonare, fino al giorno dell'exitus. Sono seguiti colloqui ripetuti con i clinici, gli anestesisti, gli psicologi.

Questa storia lascia aperti degli interrogativi su cui occorre riflettere: ci sono stati errori di metodo? Ci siamo affidati troppo a modelli confidenziali o addirittura ci siamo lasciati condizionare eccessivamente dai risvolti affettivi? Inoltre, quanto ha pesato l'assenza del clinico FC in ospedale durante la crisi (tre di noi erano fuori sede per congressi)? Avremmo dovuto scrivere in cartella clinica le decisioni di Andrea? Io stessa però non prevedevo un'evoluzione così tragica, tanto che alle ore 17 di venerdì, quando sono passata a salutarlo, entrambi abbiamo ironizzato sul fatto che anche in quella occasione eravamo stati più bravi dei batteri!

MEDICO 2

Il 26 gennaio 2017, data di accettazione dell'ultimo ricovero, entro nella stanza di Andrea senza mascherina (è d'obbligo per la procedura di isolamento) per svelare tutto il mio sorriso ad un paziente già noto e già provato dalla malattia cronica avanzata, per ridurre le eventuali barriere per una degenza che si rivelò senza fine.

Alle mie domande altre domande: "Come stai Andrea?" - "Come sto dottoré?", "Come va con la terapia" - "Come va?" e ancora: "Stai lavorando?" - "Non più", "Dai Andrea, nei prossimi giorni stara, j meglio" - "Dici dottoré?"...

Viso pallido, estremità cianotiche, ossigeno-dipendente, colonizzazione da Burkholderia Cepacia, grave danno polmonare, grave malnutrizione, diabete insulino dipendente e ancora occhi alonati, tristi ma mai da perdente!

Andrea mi ha insegnato la serenità e la consapevolezza della Scelta.

La complessità clinica nella gestione delle complicanze di una malattia cronica porta inevitabilmente a prendere decisioni "in urgenza" con conseguenze inattese. Il paziente non ha accettato mai l'idea del trapianto polmonare e forse il clinico "non ha accettato" mai questa possibile e altrettanto condivisibile scelta del paziente.

Lottare quotidianamente con una malattia cronicamente evolutiva implicitamente deve farti arrendere all'exitus, cosa che il clinico non accetta perché è un medico della vita e non della morte. Forse per questo non ho accettato la decisione del paziente? Forse per questo l'ECMO mi è sembrato un bridge ma...per cosa? Andrea non era in lista di trapianto polmonare, né voleva assolutamente entrarci nemmeno in lista di urgenza!

La madre mi disse che se Andrea si fosse svegliato dopo un eventuale trapianto, se la "sarebbe presa" con loro e con i medici... che significa?

In fase terminale la dignità della persona si precisa come diritto a morire nella maggiore serenità possibile (Cfr. Congregazione per la Dottrina della Fede, IV:AAS 72 (1980), 549).

Tutelare la dignità del morire significa rispettare il malato nella fase finale della vita, escludendo sia di anticipare la morte (eutanasia) sia di dilazionarla con il cosiddetto "accanimento terapeutico". Questo diritto è venuto emergendo alla coscienza esplicita dell'uomo per proteggerlo, nel momento della morte, da

un "tecnicismo che rischia di divenire abusivo" (Cfr. Congregazione per la Dottrina della Fede, IV:AAS 72 (1980), 549).

Così, consapevole di non essere né il signore della vita né il conquistatore della morte, ho imparato, dopo le opportune scelte e nella valutazione dei mezzi, il rispetto della proporzionalità delle cure e soprattutto il rispetto per una volontà che non sarebbe stata mai la tua.

PSICOLOGO

Entro nella stanza di A., ci sono i genitori, A. è andato a fare una visita.

A. è stato da noi seguito nei primi anni di vita, poi per motivi di lontananza, non venendo spesso in ospedale, molto più di rado. So dalla mia collega che lo sta seguendo in questo ultimo periodo (dal 2016) che A. non vuole fare il trapianto e che i genitori sono arrabbiati.

Decidiamo che sia io ad incontrare i genitori (avendo loro bisogno di parlare) in modo da separare i contesti essendo lui un paziente adulto.

I genitori mi riferiscono che A. ha saputo dell'indicazione al trapianto bipolmonare all'improvviso, senza preavviso: un giorno in d-h gli è stato detto che avrebbe avuto bisogno del trapianto in considerazione della sua condizione clinica e contestualmente, nella stessa mattina, avrebbe iniziato tutti gli accertamenti.

E' la mamma che racconta come A. abbia preso malissimo questa comunicazione, si sia molto spaventato e, una volta a casa, abbia ribadito più volte che lui non avrebbe mai fatto il trapianto.

La mamma riferisce anche di una storia affettiva terminata.

Prima domanda: di cosa stiamo parlando? di rifiuto consapevole? di scelta cosciente per la propria vita? oppure di un difetto di comunicazione che presumibilmente ha funzionato da bomba lanciata nella vita di un uomo fortemente provato fin dalla nascita dalla sua condizione di malattia?

E' andato avanti con tutte le sue forze per studiare, laurearsi trovare un lavoro di soddisfazione, ora si trova improvvisamente, dopo aver lottato per anni con la sua patologia, catapultato in una dimensione altra dove echeggia, nell'immaginario collettivo, la morte forse più di quella sempre pensata da tutti i pazienti con FC.

A. effettua una consulenza psicologica dopo la comunicazione del possibile inserimento in lista data alcuni mesi prima e la collega scrive: "molto angosciato rispetto alla possibilità del trapianto polmonare che sembra configurarsi come un pensiero di fondo da alcuni mesi e che influisce sul suo atteggiamento generale rispetto alla patologia ed alle procedure associate".

Dopo alcuni mesi si effettua colloquio congiunto con il trapiantologo per avere maggiori informazioni da parte del paziente e favorire le sue domande. A. non pone domande ma appare collaborativo ed attento.

Si aggrava la sua condizione clinica. A. si deprime non trovando rispondenza tra le cure che effettua e l'attuale condizione clinica. In quel contesto non riesce a comunicare emozioni. La collega che lo segue riferisce di una modalità di relazione non apertamente disponibile ma neppure rifiutante. A. "non sente in questo momento il trapianto come una possibilità/ opportunità"; al colloquio successivo sembra essere più disponibile ad aprirsi e comunicare le emozioni anche se non verbalizzate.

Riferisce che non voleva entrare in lista di trapianto perché non avrebbe voluto "affrontare tutto l'iter per allungare la vita di pochi anni". La segnalazione della psicologa di questo momento è relativa alla reattività di A. attraverso meccanismi di difesa di evitamento e diniego di fronte ad un'angoscia di morte molto profonda.



E' l'ultima consulenza effettuata.

A. si aggrava, è ricoverato, molto affaticato, non ha voglia di parlare; alla comunicazione della psicologa che ripasserà nei prossimi giorni risponde: "Spero di stare meglio...".

La domanda che sempre ci poniamo in queste situazioni è quanto come équipe siamo stati in grado di comunicare nel modo adeguato con il paziente, quanto abbiamo programmato le nostre informazioni, se ci siamo domandati come quel paziente potesse vivere ciò che noi gli andavamo a dire in quel momento.

Diviene fondamentale parlare e confrontarsi con l'équipe per capire i tempi migliori per dare informazioni così importanti.

Ad esempio è sicuramente meglio dare l'indicazione nel ricovero, dove si può seguire come la notizia venga metabolizzata giornalmente, che non in d-h dove il paziente si troverà ad elaborarla da solo (inteso senza professionisti che lo possano aiutare nel processo).

Se i tempi e le modalità non sono state adeguate per permettere al paziente di sedimentare la notizia, poterne parlare ed elaborarla, non si riuscirà a capire se veramente quel paziente sta rifiutando questo nuovo percorso o il rifiuto sia frutto di una paura non elaborata che si è trasformata in un "terrore senza nome" (Bion '62) che paralizza la possibilità di entrare in contatto con le proprie emozioni, le proprie paure, condividerle ed iniziare a parlarne.

Mi domando quale sia il ragionamento di un paziente che sa di avere davanti una strada chiusa, ammesso che ne sia consapevole fino in fondo, ma non decide di tentare di prenderne un'altra, sicuramente impervia, sconosciuta ma pur sempre una strada. Penso che al di là dei risultati del trapianto bipolmonare che, anche se migliorati, sono sempre incerti a lungo termine, fare la scelta del trapianto comporti decidere in prima persona la strada da prendere e non lasciare che sia la malattia a farlo illudendosi di non scegliere.

Inoltre credo che decidendo per il trapianto, si entri in un iter clinico che non è conosciuto dal paziente così come è conosciuto (o si ha l'illusione di conoscere) quello della malattia. Si perde pertanto il controllo sulla patologia e le cure (ricordiamoci quanto questa malattia sia scandita dalle terapie, dai controlli, dalla capacità dei pazienti di sentire e conoscere il proprio corpo).

Un ragazzo, dopo aver fatto il trapianto, in T.I. da molti giorni per complicanze più o meno di routine, mi disse che lui sentiva che era meglio prima del trapianto perché conosceva le reazioni del suo corpo, mentre si trovava impreparato ora a questo non controllo e non conoscenza dei sintomi che gli procurava ansia e a volte crisi di panico.

Come sempre, ci chiediamo quale insegnamento possiamo trarre da questa storia.

Dal 2011 gli accessi di A. sono stati più diradati e così le consulenze psicologiche. Non è stato possibile stabilire un rapporto costante e continuativo in grado di permettere una presa in carico psicologica del paziente e della sua famiglia adeguata a gestire i momenti di "crisi". Questo modello che portiamo avanti ormai da parecchi anni, contempla anche una condivisione continua dei casi con l'équipe per meglio comprendere le situazioni, stabilire la tempistica degli interventi, riflettere sulle nostre implicazioni emotive nei confronti dei pazienti.

Nel nostro caso, la cadenza non regolare dei controlli del paziente al nostro Centro, ci impone un'altra riflessione: occorre sempre attentamente valutare l'opportunità di interfacciarsi con altri Centri di cura, specialmente nei casi in cui può risultare fondamentale affidare ad un altro psicologo il lavoro elaborativo riferito al trapianto.

Come in ogni situazione non sappiamo dove sia la verità, ma riguardo a questa storia mi resta come un "peso sulla coscienza", percependo che i bisogni emotivi del paziente non sono stati adeguatamente rispettati dall'équipe curante.

SERVIZIO DI BIOETICA CLINICA

"La storia di Andrea è di insegnamento a tutti noi": questo vale anche per la prospettiva dell'Etica ed è quindi sempre utile una riflessione a posteriori sulle storie cliniche vissute.

Andrea è una persona adulta che ha compiuto un percorso di cura nell'affetto della famiglia e con la fiducia riposta nella relazione medico-paziente che nel tempo ha costruito con l'équipe F.C.; questo caso ci offre lo spunto per mettere a tema due questioni etiche di fondamentale importanza: l'Autonomia decisionale del Paziente e la Qualità di Vita soggettivamente percepita.

La Bioetica Nordamericana ci ha educati, e fortemente influenzati, ai "principi cardine" che governano la prassi clinica che hanno come premessa l'Autonomia del Paziente. In una visione "Personalista" l'autonomia è sì l'espressione massima della libertà-responsabilità, ma anche del rapporto fiduciario medico-paziente; in altre parole, insieme si condivide un percorso di cura a cui si aderisce nella misura in cui la proposta di intervento non confligge con la propria esperienza di vita. La concezione di vita e le scelte che ne conseguono devono poter essere 'ragionate' con il medico fiduciario.

Nello specifico Andrea mostra, fin dall'infanzia, una compliance definita dai medici stessi che lo seguono, "molto saggia". Nella consapevolezza di una patologia inguaribile egli affronta le tappe che lo conducono fino al 'bivio' della scelta circa il trapianto bipolmonare. Il danno irreversibile ai polmoni fa parte della patologia e, negli ultimi anni, si è assistito ad un crescente ricorso al trapianto per ovviare questa manifestazione clinica che condurrebbe a morte in breve tempo. Il trapianto polmonare è indicato nei pazienti affetti da F.C., esso però non significa 'guarigione' da malattia, quando vi sono le condizioni ottimali e l'organo donato attecchisce, si può ottenere una remissione della malattia di base a cui però si 'aggiunge' un nuovo percorso di cura legato al trapianto stesso.

Andrea, un uomo di 30 anni, sicuramente aveva conosciuto altre persone che avevano liberamente optato per il percorso del trapianto ed era giunto alla conclusione che, malgrado il sacrificio e l'impegno profuso fino a quel momento nella sua personale 'battaglia' contro la malattia, non aveva intenzione di intraprendere un 'nuovo' percorso di cura. Questa decisione rientra in un personale vissuto che abbiamo il dovere morale di rispettare quando vi sono oggettive condizioni tali per cui la proposta terapeutica implica un alto rischio a fronte dei vantaggi.

La decisione personale di Andrea per il no al trapianto è stata vagliata in base ad una personale valutazione della qualità di vita; questo valore acquista, in questo caso, un peso specifico maggiore rispetto a qualsiasi valutazione fatta in ambito pediatrico perché il vissuto personale è già, per così dire, educato alla sofferenza, fisica e morale, dalla costante limitazione implicita nel percorso fino ad ora affrontato. Nella decisione, certamente avrà inciso una componente emotiva, ma prevale certamente il dato che Andrea ha vissuto molto in Ospedale e ha esperienza in ambito di cura: dalla quotidianità delle terapie a domicilio, alla vita di reparto financo alla terapia intensiva. Certamente nel suo personale rifiuto ad intraprendere il percorso del trapianto egli aveva una consapevolezza piena della cura proposta. Di contro Andrea ha intorno a sé un ambiente familiare ed amicale accogliente e

“custodente” che gli ha permesso di maturare successi scolastici e lavorativi. In situazioni del genere spesso siamo forviati dal fattore ‘tempo-vita’ ma, ed in tal senso ringraziamo Andrea e questa storia che ci è maestra, ci accorgiamo che il determinante non è il tempo-vita ma il “compimento” della vita!

A nostro avviso non vi è stata da parte del clinico l'intenzione di compiere un atto malvagio (ciò che potremmo definire eticamente

di ‘accanimento’). Il medico ha deciso perché “istintivamente” propenso ad un ‘prolungamento della vita’, nell’illusoria speranza che in questo ‘allungamento’ fosse la cosa giusta da fare per quel paziente. Forse la cosa più importante che la storia di Andrea ci insegna è che è importante, molto importante formarci-educarci ad un accoglimento della volontà altrui in un percorso di cura condiviso, anche nell’area pediatrica.

3. ANALISI BIOETICA DELLA STORIA DI ANDREA

3.1 Presentazione sintetica dei soggetti/attori morali

Paziente: Andrea si mostra saggio e determinato nelle scelte fin dall’adolescenza; è rispettoso dei genitori, ha molti amici, studia con impegno e dopo la laurea si inserisce con entusiasmo nel mondo del lavoro, cercando di conciliare tutto con le esigenze delle terapie. Esprime con determinazione il suo dissenso al trapianto di polmoni prospettatogli dai curanti: ricevuta l’informazione di tale possibilità, Andrea sembra, a detta della madre, molto impaurito e reagisce con un forte diniego. Anche in seguito non riesce a vedere in esso un’opportunità, ma solo un gravoso peso *sproporzionato* rispetto all’eventuale guadagno di un tempo-vita comunque limitato. Negli ultimi colloqui psicologici emerge una profonda angoscia di morte e si manifestano meccanismi di difesa, di evitamento e diniego. Andrea nel ricovero che precede la morte è abbattuto e poco comunicativo, presumibilmente per la consapevolezza della gravità della sua condizione; anche in questa situazione non si apre all’idea del trapianto e chiede lucidamente di essere intubato di fronte alla fame d’aria dell’ultima grave crisi.

Genitori: famiglia armoniosa, comunicativa e consapevole della realtà della malattia (mamma infermiera), sempre collaborativa con l’équipe curante. I genitori rispettano la volontà di Andrea anche se non condividono il suo no al trapianto; si preoccupano costantemente di garantire fino alla fine i suoi desideri, tanto che vivono molto male la scelta dell’ECMO dell’anestesista. Sono convinti che il figlio sia entrato così in un percorso di accanimento terapeutico contro la sua volontà. Ipotizzando un trapianto in emergenza, essi non valutano come un bene la vita eventualmente “guadagnata”, ma con preoccupazione e dolore si prefigurano la rabbia di Andrea verso di loro e i curanti.

Personale sanitario FC: consapevole della complessità della relazione di cura, sempre in bilico tra un sincero ed autentico desiderio di rispettare la volontà e la dignità del paziente e la difficoltà, anche di natura emotiva, a fermarsi quando sembra ancora possibile un percorso di vita. Amarezza per non essere riuscito a garantire proprio alla fine i desideri di Andrea. Disagio e dispiacere nei confronti dei genitori che oltre al dolore della morte del figlio, hanno dovuto gestire anche la percezione di un “accanimento terapeutico” lesivo della sua dignità. Desiderio di riflettere criticamente sulle eventuali carenze organizzative che non hanno saputo offrire ad Andrea un adeguato accompagnamento al trapianto e, di fatto, un rispettoso accompagnamento alla fine della sua esistenza. Durante il lungo percorso di cura il Personale FC si è confrontato con la fatica richiesta dalla costruzione di un’autentica alleanza terapeutica, imparando a gestire le diverse e non sempre armoniche volontà e sensibilità.

Anestesista intervenuto in urgenza: abbiamo poche informazioni al riguardo e quindi non è possibile valutare se

egli abbia deciso di posizionare l’ECMO nella consapevolezza di compiere un atto inappropriato, almeno in quanto l’ECMO in assenza di una prospettiva di trapianto non risulta assolvere alla sua funzione di *bridge*. Non è possibile neppure sapere se si sia autonomamente informato o sia stato informato dal personale del reparto circa il dissenso di Andrea al trapianto: in caso affermativo si potrebbe configurare un grave comportamento lesivo dell’autonomia e della dignità del paziente, in caso contrario l’agire professionale sembrerebbe comunque mosso da una frettolosa e superficiale presunzione di consenso.

3.2 Diritti e Doveri dei soggetti morali

Paziente:

- diritto ad una vita qualitativamente dignitosa, nel rispetto dei diritti fondamentali e della propria percezione di dignità: tale diritto comprende il rifiuto di percorsi terapeutici possibili ma non ritenuti compatibili con la propria personalità e si applica a tutta la vita, compreso il processo del morire, parte integrante della vita stessa;

- diritto all’autonomia (consenso e dissenso informato), alla tutela della salute e alla cura sulla base del proprio migliore interesse: il bene del paziente potrebbe non coincidere con quello ipotizzato e perseguito dai curanti e/o dai genitori, ma in quanto soggetto adulto e competente Andrea trova nella stessa Costituzione italiana la garanzia di tali diritti.

Genitori:

- dovere di tutela del figlio che pur maggiorenne versa in uno stato di fragilità: tale dovere non corrisponde al diritto di imporre le proprie scelte al figlio e neppure quello di ignorarle nel caso di un suo stato di incoscienza;

- diritto di formulare una personale ipotesi di ciò che può essere il bene del figlio: tale diritto trova un invalicabile limite nel rispetto dell’autonomia del figlio e non può assolutamente coincidere con un diritto al consenso e al dissenso diagnostico-terapeutico come nel caso di un figlio minore;

- diritto ad un’adeguata informazione su diagnosi, prognosi, terapie e possibili alternative (con relativi rischi/benefici): tale diritto non ha una base giuridica, ma solo previo consenso del paziente adulto, nella misura e nel rispetto degli eventuali limiti che egli vorrà porre, i curanti possono ravvisare l’opportunità etica e deontologica di un coinvolgimento dei familiari, anche per rendere possibile un loro adeguato prendersi cura del figlio;

- dovere di non sprecare le risorse (in senso economico-organizzativo) pubbliche allocate per la cura del figlio, richiedendo percorsi non appropriati.

Personale sanitario FC:

- dovere di cura: il bene (in senso olistico) di Andrea è il



“valore guida” degli operatori e questo comporta anche il dovere di compiere scelte *appropriate* dal punto di vista dell'efficacia clinica e *proporzionate* (v. *Definizioni - box 1*);

Box 1. APPROPRIATEZZA e PROPORZIONALITÀ DELLE CURE

APPROPRIATEZZA: pertinenza di un intervento medico (sulla base delle conoscenze scientifiche più aggiornate) rispetto alla patologia da curare o al sintomo da controllare. La determinazione dell'APPROPRIATEZZA di una terapia o di un intervento è quindi compito del Professionista sanitario (Equipe).

PROPORZIONALITÀ: valutazione da parte del paziente della congruenza di un certo intervento o terapia rispetto alla sua vita, ai suoi valori, alla sua immagine di vita degna e significativa. La determinazione della PROPORZIONALITÀ o meno di una terapia appropriata è diritto e responsabilità del paziente (capace) anche se la valutazione è bene che avvenga in un contesto di dialogo con il curante.

Cio' che non è appropriato o è ritenuto sproporzionato e in quanto tale rifiutato validamente dal paziente, si ha il dovere di non metterlo in atto o di interromperlo, senza incorrere nell'eutanasia e nell'abbandono terapeutico.

- dovere di non nuocere: i professionisti sanitari devono valutare le reali e potenziali ricadute negative delle proprie azioni ed omissioni su Andrea;
- dovere di fornire un'adeguata informazione su diagnosi, prognosi, terapie e possibili alternative al paziente adulto e, con il suo consenso, ai genitori;
- dovere di rispettare le scelte libere e consapevoli del paziente: tale dovere si realizza anche mediante l'individuazione di percorsi organizzativi che possano effettivamente garantire il diritto all'autodeterminazione del paziente adulto competente, prevedendo la gestione della fase finale della vita che può essere caratterizzata da incoscienza o quella degli interventi d'urgenza. In queste fasi il rischio che altri soggetti si sostituiscano al paziente è molto alto e quindi occorre prevedere percorsi per la gestione di tale rischio (v. *Raccomandazioni - box 2*);
- dovere di valutare l'autenticità delle scelte del paziente: questa fase è molto delicata, ma indispensabile e preliminare rispetto a quella dell'accettazione e del rispetto dell'autodeterminazione del paziente (solo un consenso/dissenso autentico potrà essere ritenuto valido e quindi accolto);
- dovere di cura nel rispetto dei criteri di equa allocazione delle risorse (in senso economico-organizzativo): ogni intervento diagnostico-terapeutico ha un “costo” che deve essere valutato in un'ottica più vasta dell'interesse del singolo individuo e anche in base al principio di appropriatezza, capace di limitare di per sé molti sprechi.

Anestesista intervenuto in urgenza:

- dovere di cura nel rispetto delle volontà dell'assistito: occorre ricordare che in urgenza/emergenza ciò che rende lecito (giuridicamente, deontologicamente ed eticamente) l'atto medico è comunque il consenso dell'interessato, direttamente espresso se possibile o quantomeno una sua presunzione. Il medico quindi non può ignorare, se conosciuti, i dissensi validamente espressi, così come con forza ribadisce il *Codice deontologico medico* (2014), art. 36: “Assistenza di urgenza e di emergenza. Il medico assicura l'assistenza indispensabile, in condizioni d'urgenza e di emergenza, nel rispetto delle volontà se espresse o tenendo conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento se manifestate”. Altresì, il professionista sanitario non può neppure esimersi dal dovere di accertare, compatibilmente con l'urgenza, che non ve ne siano. La discussione giuridica sull'attualità del consenso, caratteristica fondante la validità dello stesso, è ampia e non unanime tra gli stessi penalisti (il criterio temporale, esso stesso di difficile definizione, non è

l'unico da tener presente in un contesto di patologia e di fine vita). A questo proposito si consiglia la lettura del *Disegno di Legge S. 2801* approvato dalla Camera il 20 luglio 2017 e in discussione al Senato in tema di *Consenso informato e disposizioni anticipate di trattamento* (<https://parlamento17.openpolis.it/atto/documento/id/390805>) e del *Codice di deontologia medica*, artt. 35-39 (<https://portale.fnomceo.it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=115184>).

Stato (soggetto morale implicito):

IL BENE DI ANDREA: LA DIVERSA IDEA DI A., DEI GENITORI E DEI CURANTI.

AUTODETERMINAZIONE DEL PAZIENTE: COME GARANTIRE LA SUA VOLONTÀ?

IL NON RISPETTO DELLE VOLONTÀ DI ANDREA: VIOLAZIONE DI UN SUO DIRITTO? ACCANIMENTO TERAPEUTICO?

- dovere di tutelare i diritti fondamentali dei cittadini;
- dovere di solidarietà: tale dovere incontra un limite nel rifiuto dell'interessato;
- dovere di un'equa macroallocazione delle risorse.

3.3 Problematiche etiche della storia

Dai contributi del personale del Centro FC che ha vissuto la storia di Andrea emergono alcuni quesiti e spunti di riflessione che sembrano convergere sui seguenti nodi concettuali eticamente rilevanti:

Quali i “costi” (conseguenze negative) per i soggetti morali?

Andrea:

presumibile disagio/sofferenza:

- per la percezione della non condivisione delle sue scelte relative al rifiuto del trapianto;
- per paure ed angosce non trattate adeguatamente.

Genitori:

disagio/sofferenza:

- per il rifiuto del trapianto da parte di Andrea;
- per la percezione di accanimento terapeutico sul figlio e il non rispetto delle sue volontà.

Personale sanitario FC:

disagio/sofferenza:

- per la non condivisione del dissenso al trapianto da parte di Andrea;
- per aver visto disattese le volontà di Andrea nell'ultima fase della sua vita;
- per il dubbio che un diverso approccio informativo e

psicologico avrebbe potuto portare Andrea all'accettazione del trapianto;
 - per le accuse dei genitori di accanimento terapeutico.

3.4 Strategie alternative

Con quali strategie alternative può essere gestito un caso come quello di Andrea?

Alla luce delle criticità evidenziate, nel tentativo di individuare percorribili schemi operativi, possiamo formulare alcune ipotesi sulle quali il lettore potrà elaborare delle valutazioni, al fine di individuare quella più idonea e corretta.

Ipotesi A: l'équipe si prende cura del paziente sulla base di un processo di "pianificazione condivisa delle cure", documentando con precisione in cartella clinica le sue volontà sia in relazione al presente che al futuro (situazioni ipotetiche ma comunque probabili). Per garantire maggiormente il rispetto della volontà dell'assistito, i curanti elaborano una procedura da attuare negli scenari assistenziali ragionevolmente prevedibili (compreso il fine vita, l'urgenza e quelle situazioni che potrebbero non rendere immediatamente reperibili i curanti che conoscono bene il paziente).

Ipotesi B: l'équipe curante si prende cura del paziente nel rispetto delle sue volontà (validamente espresse), a prescindere dal livello della propria condivisione, e con responsabilità "vigila" sull'effettiva libertà e consapevolezza del soggetto che esprime e conferma le proprie decisioni. Confidando in una relazione terapeutica strutturata nel tempo, nella fiducia ottenuta dal malato e dalla famiglia, nella confidenza e nell'affetto tra i soggetti coinvolti, gestisce il presente senza preoccuparsi di documentare gli aspetti decisionali riguardo alle prospettive future (omettendo quindi di esplicitare e organizzare i possibili scenari di fine vita).

Ipotesi C: l'équipe curante/il rianimatore di turno sceglie di agire sulla base dei propri convincimenti scientifici e morali, non preoccupandosi di conoscere o/e rispettare la volontà del paziente. Questa ipotesi, prevalsa per lungo tempo in un clima di paternalismo medico, può implicare per il paziente l'elevato costo di una violenza, di una lesione di dignità. Lungi dall'essere uno scenario storicamente e culturalmente datato, questa ipotesi si palesa soprattutto nei casi di interventi terapeutici salva-vita o comunque di trattamenti anche invasivi riguardanti la fase del morire (ambito non esente dal rischio di trattamenti futuri e inappropriati).

Conclusioni

I professionisti della salute, già abituati in vari ambiti a fare riferimento a protocolli e a linee-guida, analogamente dovrebbero essere stimolati ad elaborare tali strumenti anche per una buona gestione del fine vita, fase non sempre ben identificabile e prevedibile soprattutto in una patologia come la FC.

La riflessione bioetica in questo campo ha trovato particolare accoglienza soprattutto in quei gruppi di professionisti sanitari che hanno imparato a proprie spese che la buona gestione del morire (fase più o meno lunga

a seconda della patologia) non consente improvvisazioni o individualismi, né tantomeno un faticoso braccio di ferro con il paziente e i suoi familiari. In particolare sono i palliativisti e i rianimatori-anestesisti che, dopo essersi esposti alle dolorose ferite di cattive morti, hanno speso energie per confrontarsi, riflettere e produrre documenti in grado di ispirare procedure operative. I professionisti sanitari, in qualunque setting di cura, sentendo l'esigenza di un salto qualitativo nella gestione del morire, possono confrontarsi ed elaborare percorsi assistenziali (v. *Raccomandazioni* box 2) atti a gestire

Box 2. Raccomandazioni

VALUTAZIONE dell'APPROPRIATEZZA: valutazione pluridisciplinare delle cure

REGISTRAZIONE IN CARTELLA CLINICA degli elementi essenziali che hanno condotto alla eventuale decisione di limitare i trattamenti e l'eventuale volontà di rifiuto dei trattamenti espressa da paziente capace

RISPETTO DELLE DECISIONI PRESE: l'équipe si impegna ad attenersi alle decisioni assunte ed esplicitamente riportate in cartella

COMUNICAZIONE: dedicare una speciale attenzione alla comunicazione con paziente e familiari

ATTIVAZIONE DI UN PERCORSO ALTERNATIVO: nel caso di non appropriatezza o di dissenso delle terapie, occorre attivare prontamente il percorso alternativo di accompagnamento e di cure palliative precedentemente preventivato e concordato con il paziente.

e a non rimuovere la realtà della morte, vissuta spesso come incidente di percorso o fallimento personale. Non solo il paziente e la sua famiglia, ma anche i professionisti sanitari hanno bisogno di imparare ad "abitare" il morire, evitando il rischio di approdare violentemente in esso, impreparati, sorpresi e disorientati, come se il fine vita fosse una sorta di terra di nessuno in cui i riferimenti scientifici ed etici della vita non valgono più.

Proprio coloro che come i rianimatori rischiano di azionare in modo inappropriato strumenti tecnologici capaci di evocare immagini di salvezza, hanno come società scientifica (SIAARTI) organizzato da molti anni gruppi di riflessione sul tema e prodotto interessanti documenti (ad es. le *Linee Guida sul "limite alle cure"* offrono dei buoni spunti di carattere metodologico). Forse questa documentazione (v. box 3) è ancora troppo poco letta, condivisa e divulgata per poter produrre buoni frutti.

Il caso di Andrea può offrirci il giusto stimolo alla riflessione sul fatto che non è sempre un bene, tantomeno un dovere mettere in atto ogni soluzione tecnicamente possibile, e che il farlo potrebbe addirittura configurare: a) una violenza; b) un danno per il paziente gravato da un inutile o sproporzionato peso; c) un colpevole spreco delle risorse pubbliche.

Anche laddove i curanti riescono a gestire con responsabilità e rispetto la relazione di cura, perfino in mancanza di una piena armonia di volontà, può risultare quantomeno miope uno sguardo che non si spinga ad immaginare e quindi pianificare scenari futuri, forse poco probabili nell'imminenza, ma non per questo impossibili.

L'epilogo di questa storia dimostra che i "guaritori" possono rimanere a loro volta feriti nella lotta con la morte; se non si è adeguatamente attrezzati, essa non si limita ad avere l'ultima parola, ma può generare un'eco capace di risuonare dolorosamente a lungo nella mente e nel cuore dei curanti e dei familiari dei pazienti.

Ovviamente la gestione di emozioni così profonde e complesse, non può essere ridotta ad una mera questione di regole, norme e procedure. Può però essere di conforto ricordare a se stessi (possibilmente confrontandosi in



équipe) che nessuna legge può obbligare a intraprendere tutte le strade tecnologicamente possibili (ECMO e trapianto compresi); nessun medico è chiamato a convincere un paziente a sperimentare strade non percepite come compatibili con la propria coscienza o con la propria sensibilità/dignità.

Il buon curante è quello che si prende cura del paziente fino alla fine, concordando con lui ogni tappa, spesso navigando a vista ma non alla cieca, restandogli accanto non certo in nome della sacralità della scienza e della tecnologia. Ai pazienti non sono richiesti “sacrifici umani”, né ai curanti un’obbedienza passiva.

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

Box 3. **Proposte di lettura sulle cure di fine vita**

SIAARTI - LE CURE DI FINE VITA E L'ANESTESISTA-RIANIMATORE: RACCOMANDAZIONI PER L'APPROCCIO AL MALATO MORENTE, 2006: <http://www.siaarti.it/Ricerca/Le-cure-di-fine-vita-e-l%E2%80%99anestesista-rianimatore.aspx> (pp. 21-37)

CORTILE DEI GENTILI - LINEE PROPOSITIVE PER UN DIRITTO DELLA RELAZIONE DI CURA E DELLE DECISIONI DI FINE VITA, 2015: <https://undirittoigente.wordpress.com/2015/09/19/le-linee-propositive-del-cortile-dei-gentili/>; <http://www.siaarti.it/Ricerca/linee-propositive-per-un-diritto-alla-relazione-di-cura.aspx>

CORTILE DEI GENTILI - ATTI CONVEGNO "I DOVERI DELLA MEDICINA. I DIRITTI DEI PAZIENTI", 2015: <http://www.cortiledeigentili.com/wp-content/uploads/2015/12/Atti-del-convegno.pdf>

CONSIGLIO D'EUROPA - GUIDA AL PROCESSO DECISIONALE NEL FINE VITA, 2015: <https://edoc.coe.int/en/bioethics/6529-guida-al-processo-decisionale-nellambito-del-trattamento-medico-nelle-situazioni-di-fine-vita.html>

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA - SEDAZIONE PALLIATIVA PROFONDA CONTINUA NELL'IMMINENZA DELLA MORTE 2016: http://bioetica.governo.it/media/170736/p122_2016_sedazione_profonda_it.pdf

SIAARTI - RIFIUTO ALL'EMOTRASFUSIONE, 2017: <http://www.siaarti.it/Ricerca/documento-emotrasfusioni.aspx>

DISEGNO DI LEGGE S. 2801, NORME IN MATERIA DI CONSENSO INFORMATO E DI DISPOSIZIONI ANTICIPATE DI TRATTAMENTO, 20 Aprile 2017: <https://parlamento17.openpolis.it/atto/documento/id/390805>



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: C. Risso

“SOSPESO”

L'esperienza del trapianto cambia la vita, ma non le persone

Questa è la storia di Sirio, un ragazzo di 24 anni, che ci narra cos'è stato per lui vivere con la fibrosi cistica e poi affrontare il trapianto polmonare.

La storia

Avere la fibrosi cistica è come camminare in equilibrio su un filo sospeso su un burrone.

Per ogni passo che si compie bisogna prestare la massima attenzione, sapendo che prima o poi arriverà una folata di vento più forte delle altre.

Credo che il trapianto sia come una persona che ti aiuta ad arrivare dall'altra parte del precipizio, per poi abbandonarti non appena sei al sicuro.

Personalmente, non ho mai visto il trapianto come una rinascita o un “dono” arrivato da chissà dove. Non vorrei essere frainteso, non voglio dire che sia stato un avvenimento negativo; è ovvio che ne abbia tratto molti benefici rispetto al passato (insieme ad alcune limitazioni). Ciò che intendo dire è che io sono sempre lo stesso, l'unica differenza rispetto a prima è nel fisico. Due polmoni sani non sono di certo sufficienti a far dimenticare il passato, il percorso che mi ha fatto diventare la persona che sono oggi.

Dopo il trapianto, mi sono reso conto che nella mia vita ho dovuto sempre faticare per conquistare cose che la maggior parte delle persone dà per scontato di avere, prima fra tutte la salute. Non si possono cancellare vent'anni come se niente fosse e ricominciare da zero, solo perché finalmente si respira bene.

Sirio esprime con estrema sintesi ma anche con altrettanta chiarezza che cosa ha significato per lui vivere con la fibrosi cistica: pericolo, precarietà, tensione, paura, costante incertezza.

La fibrosi cistica, con tutta la variabilità dei quadri clinici che porta con sé, ingenera la percezione di una realtà incontrollabile, aggravando il senso di sopraffazione che ogni malattia cronica grave porta con sé. La percezione di una irragionevole arbitrarietà non smarrisce solo chi ne è afflitto, ma anche i professionisti socio-sanitari che se ne occupano.

In un percorso così tortuoso le insidie sono dietro l'angolo, infatti prima o poi arriva una “folata di vento più forte”, troppo forte e la malattia prende il sopravvento: i ricoveri si ripetono e si susseguono, gli antibiotici divengono via via sempre meno efficaci, sono d'obbligo l'ossigeno ed il ventilatore.

Interessante e profonda è la metafora del trapianto: “una persona che ti aiuta (o meglio sembra aiutarti) a oltrepassare il precipizio, per poi abbandonarti”. Emerge un forte senso di ambiguità ed ambivalenza: il trapianto come qualcosa di buono (che ti salva) e nello stesso tempo qualcosa di cattivo, crudele, (che poi ti abbandona). Il trapianto “traghetta” ad una nuova vita; certamente è l'unica possibilità per ripristinare funzioni organiche che si perderebbero irrimediabilmente, ma non è e non può essere garanzia di una “buona vita” in senso più globale. Il trapianto psichico non risulta mai così rapido come quello anatomico. Se da un lato esso consente una modalità di recupero del funzionamento fisiologico, dall'altro si carica di significati simbolici intimamente connessi al vissuto del soggetto e perciò richiede una integrazione cognitiva ed emotiva dell'organo, parallela a quella anatomica (Chiesa, 1989). Da qui l'importanza della valutazione e della presa in carico psicologica nelle fasi del pre e post trapianto; è noto che il funzionamento psicologico nel pre-trapianto è predittivo della qualità di vita dopo il trapianto, dell'aderenza al trattamento ed in alcuni casi anche degli esiti clinici (Barbour et al., 2006). Il processo di ricostruzione della propria identità può essere lungo e difficoltoso, connotato da un lato dall'elaborazione del lutto per l'organo perduto, dall'altro da sensi di colpa nei confronti del donatore. Il trapianto, da un punto di vista cognitivo e affettivo può realizzarsi attraverso una lenta metabolizzazione a partire dallo stadio iniziale in cui l'organo è avvertito come oggetto ambivalente (“corpo estraneo” ma “buono da incorporare”), fino alla fase di incorporazione completa, quando il nuovo organo diviene parte integrante del funzionamento fisiologico e dell'immagine corporea (House, 1990).

Per Sirio il puro fatto di respirare bene non è sinonimo di vivere bene; “non si possono cancellare vent'anni di vita”. Il rischio è che il trapianto si configuri come “modo complesso per continuare a vivere” e come “prezzo che si paga per tenere a distanza la morte” (Le Breton, 2003). È importante ricordare che per ogni paziente, di qualsiasi età, esistono dei fattori di soggettività, che caratterizzano la sua vita e il suo mondo affettivo-relazionale in una maniera del tutto unica (separazioni, lutti, rete sociale, iter scolastico e/o percorso lavorativo...); sono proprio questi fattori che se non vengono riconosciuti e trattati possono influire in modo negativo sull'esito della terapia (Lovera et al., 2000).

Personalmente, non ho mai visto il trapianto come un “dono”. Un breve approfondimento merita infine la questione del

trapianto inteso come una possibilità offerta a seguito della “donazione” di organi da parte di altri individui umani. Capita che l’equipe curante non manchi di ribadire a colui a cui l’organo è stato impiantato che egli ha ricevuto il dono prezioso di qualcuno, sottolineando come le future deliberazioni del paziente dovranno essere ricalibrate alla luce di una donazione tanto preziosa, toccata in sorte proprio a lui quando erano in molti ad averne bisogno. E’ eticamente accettabile dare al prelievo di organi a seguito del decesso una lettura dell’evento in termini di “dono”? E’ giusto che in seguito all’accettazione di un tale dono segua un bagaglio normativo di imposizioni morali, al quale il paziente è considerato costretto a conformarsi? Se si accetta l’organo di un deceduto si perde il diritto all’autonomia degli agenti morali? Si perde la possibilità di governarsi da sé e si è destinati a un’esistenza etero diretta? Si compromette la libertà personale in modo irrimediabile?

Non bisognerebbe pensare al paziente in lista d’attesa come a colui che “aspetta un dono”. Ciò che si riceve dovrebbe essere ritenuto, piuttosto, una risorsa terapeutica molto limitata, per la quale la domanda supera l’offerta.

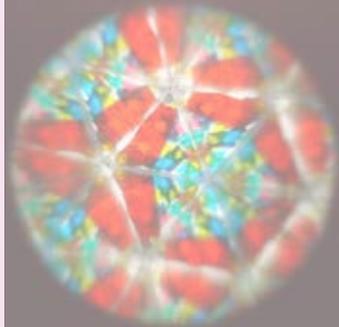
Se si considerano i possibili effetti che le motivazioni al consenso del prelievo d’organi post mortem potrebbero avere su colui che riceve l’organo, si scopre che uno dei più deleteri è quello definito “tirannia del debito”, ossia la sensazione che rende il ricevente debitore del donatore, debitore che mai potrà sviluppare una reciprocità nei confronti del benefattore. La frustrazione dell’accettare un dono senza poter ricambiare genera, per il vincolo di un debito irrisarcibile, un senso di colpa che può influenzare negativamente gli stati d’animo del ricevente ed instaurare in lui un senso di debito infinito perché non esiste alcun modo per ripagare simbolicamente il donatore (Le Breton, 2003). Uno dei rischi insiti nella donazione d’organo è dunque proprio la trasformazione del soggetto in un “assoggettato”, che rimane posseduto dal dono ricevuto piuttosto che arrivare a possederlo (Butler, 2005).

Cristiana Riso, Psicologa-Psicoterapeuta, CRR Pediatrico di Torino
(cristiana.riso@gmail.com)

Elena Nave, Bioeticista, CRR Pediatrico di Torino
(elena.nave@libero.it)

Riferimenti bibliografici

- Barbour KA, Blumenthal JA, Palmer SM: “Psychosocial issues in the assessment and management of patients undergoing Lung transplantation”, *Chest*, 2006, 129: 1374-1376
- Butler J, *La vita psichica del potere*, 2005, Meltemi, Roma (ed. orig. *The psychic life of power*, Stanford University Press, Stanford)
- Chiesa S, *Il trapianto d’organo: crisi e adattamento psicologico*, *Psichiatria e Medicina*, 1989, 10, 15
- House RM: “Psychiatric consultation to organ transplant services”, *Reviews of Psychiatry*, 1990, 9, 515-536
- Le Breton D: “Problemi di identità e trapianti” in P. Morris, *Transplant*, Council of Europe, Strasburgo, 2003, trad. it. *I trapianti. Uno sguardo etico*, Sapere, 2000, Roma, 2003, 46
- Lovera G, Basile A, Bertolotti M, Comazzi AM, Clerici CA, Gandione M, Mazzoldi M, Rupolo G, Feltrin A, Ponton P, “L’assistenza psicologica nei trapianti d’organo”, *Ann. Ist. Super. Sanità*, 36 (2), 2000, 225-246



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

OPTIMIZATION OF THE FRENCH CYSTIC FIBROSIS NEWBORN SCREENING PROGRAMME BY A CENTRALIZED TRACKING PROCESS

Munk A, Delmas D, Audre'zet M-P, Lemonnier L, Cheillan D, Roussey M

J Med Screen 2017; doi:10.1177/0969141317692611

RIASSUNTO

L'articolo si prefigge di valutare l'algoritmo dello screening neonatale per fibrosi cistica in Francia, mediante analisi di dati centralizzati nel periodo dal 2002 al 2014. Il programma mirava a raggiungere gli standard europei in termini di tempo di diagnosi, valore predittivo positivo, sensibilità, ratio tra neonati con screening positivo e diagnosi di fibrosi cistica e neonati con screening positivo ma con diagnosi inconclusiva (CFSPID).

Sono state analizzate in modo retrospettivo le prestazioni del programma, gli algoritmi di screening utilizzati nel periodo di tempo e i cambiamenti nella strategia di screening. Il programma di screening consisteva nella determinazione iniziale di I-IRT in terza giornata di vita, seguita, se il valore risultava superiore al cut-off da analisi genetica (kit CF20 Elucigene®, kit CF30 dal 2004). In caso di mancanza di consenso scritto dei genitori o di assenza di mutazioni veniva ripetuta 2-IRT in ventunesima giornata. Nel 2003 e nel 2004, per ottimizzare il programma di screening, è stato abbassato il cut-off di I-IRT e di 2-IRT che è stata comunque mantenuta nei casi in cui era assente il consenso informato per l'analisi genetica.

Le modifiche nel protocollo di screening hanno migliorato il valore predittivo positivo a 0,31 pur mantenendo la sensibilità a 0,95. Tra i neonati con fibrosi cistica o identificati come CFSPID, sono stati ottenuti risultati del test di sudore per il 94% e due mutazioni FC sono state identificate dopo analisi estesa del gene nel 99,6%. Il tasso di diagnosi mancata è stato molto basso (0,5%). Il rapporto tra i neonati con fibrosi cistica e neonati CFSPID è stato di 6,3:1. L'età alla visita iniziale presso il centro CF era inferiore ai 35 giorni, rispettivamente, nel 53% / 26%. Gli autori si sono soffermati anche sullo studio delle caratteristiche di una particolare coorte di bambini con screening positivo e presenza di almeno una mutazione p.Arg117His. Segnalano inoltre uno studio condotto nel 2010 per testare un programma alternativo di screening in cui veniva associata IRT a PAP (pancreatitis-associated protein) senza prevedere l'analisi genetica che, tuttavia, non si è dimostrato adeguato per basso valore predittivo positivo.

La Tabella seguente riassume le caratteristiche della diagnosi di FC e CFSPID.

Table 3. Age and symptoms at initial visit to a CF centre of infants diagnosed with CF and identified CFSPID^a (period 2002–2014, number of newborn screened: 10,046,581).

	CF	CFSPID	p-value
Number of cases with age reported, (%)	1378 ^b /1474 ^c (93.5)	245 ^b /280 ^c (87.5)	<0.001 ^f
Age at initial visit, d ^a	35 [28; 45]	46 [35; 60]	<0.0001 ^e
Seen at ≤ 35 days, N (%)	735/1378 ^b (53.3)	63/245 ^b (25.7)	<0.0001 ^f
Seen at ≤ 56 days, N (%)	1211/1378 ^b (87.9)	172/245 ^b (70.2)	<0.0001 ^f
Symptoms at initial visit, N (%)	1106/1765 ^d (62.6)	25/280 ^d (8.9)	<0.0001 ^f

^aMedian [Q1–Q3].

^bAvailable data.

^cExcluding meconium ileus and prenatal diagnosis.

^dIncluding meconium ileus and prenatal diagnosis.

^eChi square test.

^fStudent's t-test.

CF: cystic fibrosis; CFSPID: CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis.



IL COMMENTO DEL CLINICO

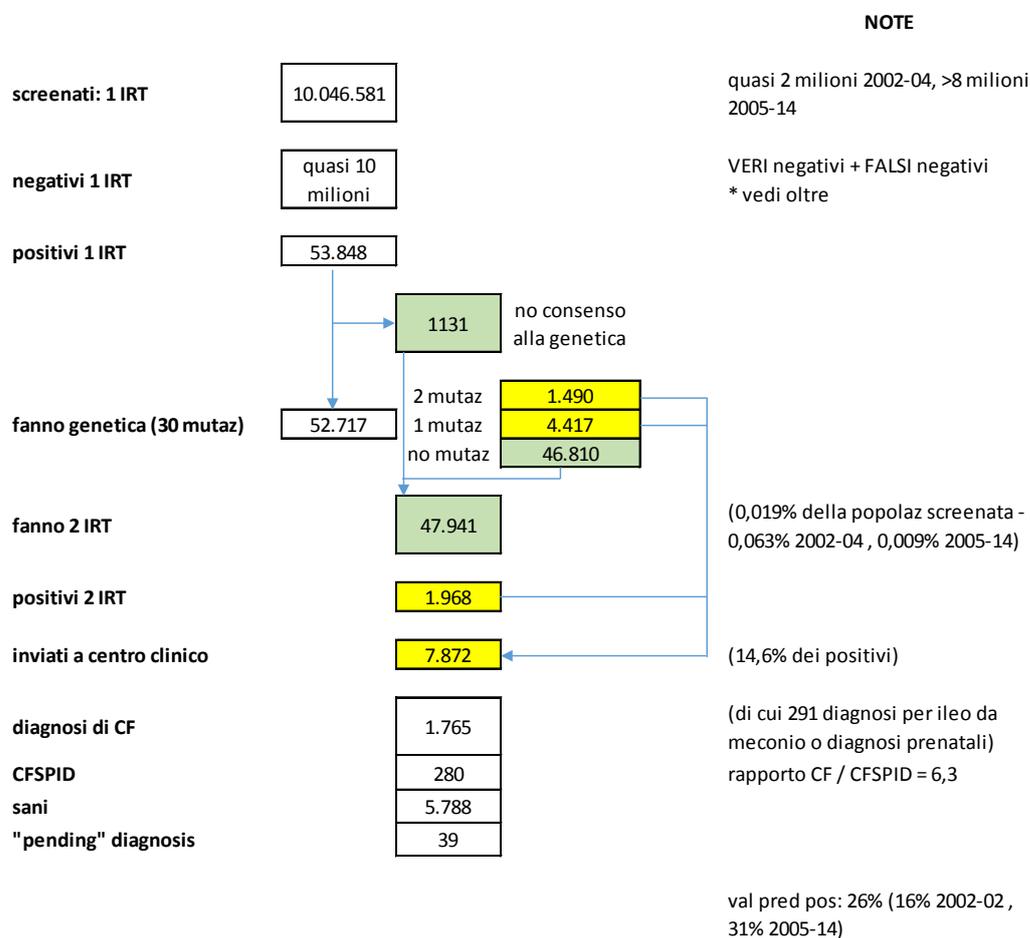
Gli Autori concludono che le performances del programma di screening in Francia sono in accordo con gli standard europei. Pongono l'attenzione sulle considerazioni etiche per limitare i casi di diagnosi inconclusiva e il riconoscimento di portatori di mutazioni controverse o varianti del gene e suggeriscono che tutti i programmi di screening neonatali dovrebbero avere una centralizzazione rigorosa, al fine di migliorare le prestazioni attenendosi alle linee guida.

Lo spunto di riflessione per i medici che si occupano di fibrosi cistica quotidianamente è legato alle criticità nella tempestività della visita iniziale. Gli stessi Autori convengono sulla necessità di un miglioramento nel timing della visita iniziale. Nella tabella è infatti riportato come circa l'88% dei bambini affetti abbia effettuato la visita iniziale entro i 56 giorni con una altissima percentuale di pazienti già con sintomi respiratori al momento della prima visita (62,6%). Interessante notare anche come ci sia un'elevata percentuale (8,9%) di pazienti CFSPID sintomatici al momento della visita iniziale.

Maria Russo, CRR Milano
(maria.russo@policlinico.mi.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

La figura seguente riassume anche dal punto di vista dei risultati le varie tappe dello screening.



* FALSI negativi e sensibilità: analisi limitata al 2013

diagnosi di CF	1.621	
CFSPID	262	
FALSI negativi	108	sensibilità = 95% per CF, 92,3% per CFSPID, 94,6% overall

persi al follow up o deceduti	1803
-------------------------------	------

Riportiamo di seguito la descrizione delle tappe del programma di screening neonatale in Francia, come presentato dagli autori.

Per ciascun neonato positivo da inviare al test del sudore, un modulo pre-compilato (con i dati su IRT, genetica molecolare, gravidanza, peso e lunghezza alla nascita) viene inviato via fax dal centro regionale NBS al centro FC più vicino all'indirizzo di residenza; la ricezione viene confermata per telefono.

Il medico FC contatta la famiglia e organizza un appuntamento per il test di sudore il giorno stesso o quello successivo e completa il modulo, annotando la data della visita iniziale, i sintomi, i risultati e l'esito del test del sudore e un codice conclusivo corrispondente a: CF (inclusi ileo da meconio e diagnosi prenatale); CFSPID; non-CF; diagnosi in sospeso; morte; perso al follow-up.

Il modulo viene restituito al centro regionale NBS e inoltrato trimestralmente, dopo una parziale de-codifica, alla struttura centralizzata dello screening neonatale (AFDPHE = Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant), dove un medico FC di riferimento e un data manager nazionale hanno la responsabilità del monitoraggio. Le forme CFSPID sono individuate centralmente, caso per caso, sulla base delle mutazioni CFTR e dei risultati del test di sudore.

Un board formato da medici, un'ostetrica, un eticista e un biologo, si riunisce mensilmente per discutere tutti i programmi di screening e ogni tre mesi il comitato tecnico esamina la distribuzione mensile dei risultati dell'IRT e della genetica molecolare, perfezionando gli aspetti pratici del programma di screening.

Nei diagnosticati con FC o identificati come CFSPID vengono monitorati la compliance con l'algoritmo, il tempo che passa per la visita iniziale al centro CF, i risultati del test del sudore e il genotipo completo. Fanno parte del monitoraggio le domande frequenti e le informazioni inizialmente mancanti. Inoltre, viene inviato un questionario annuale sia ai centri CF che ai centri regionali NBS, per raccogliere i casi persi dallo screening ma diagnosticati in base ai sintomi.

L'analisi combinata dei dati del laboratorio e dei risultati clinici, per minimizzare il tasso di casi persi, ha portato a cambiamenti nei livelli di cut-off IRT e a strategie di screening in grado di limitare il numero di falsi positivi e di individuare i neonati identificati come CFSPID. Il database nazionale di AFDPHE è stato recentemente collegato al database del registro CF francese, in modo da avere dati più completi.

Questo articolo può essere sicuramente uno spunto per un lavoro analogo nella realtà italiana e dimostra come nonostante il processo di centralizzazione e la disponibilità di linee guida a cui riferirsi, molte sono ancora le zone d'ombra nell'ambito dello screening neonatale.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

EARLY CHILDHOOD LUNG FUNCTION IS A STRONGER PREDICTOR OF ADOLESCENT LUNG FUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS THAN EARLY PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION

Pittman JE, Noah H, Calloway HE, Davis SD, Leigh MW, Drumm M, Sagel SD, Accurso FJ, Knowles MR, Sontag MK

PLOSE ONE 2017; 12(5):e0177215 (doi.org/10.1371/journal.pone.0177215)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è di indagare l'associazione tra vari fattori di rischio, tra i quali l'infezione precoce da *Pseudomonas aeruginosa* e una scarsa funzione polmonare a 6-8 anni, e la funzione polmonare nell'età adolescenziale.

Sono state studiate due popolazioni di soggetti con fibrosi cistica, rianalizzando i dati che derivavano da due distinti database: 346 adolescenti F508del omozigoti con malattia polmonare con diverso grado di severità (Gene Modifier Study - GMS) e 172 soggetti diagnosticati mediante screening neonatale (Colorado Newborn Screen Study - NBS).

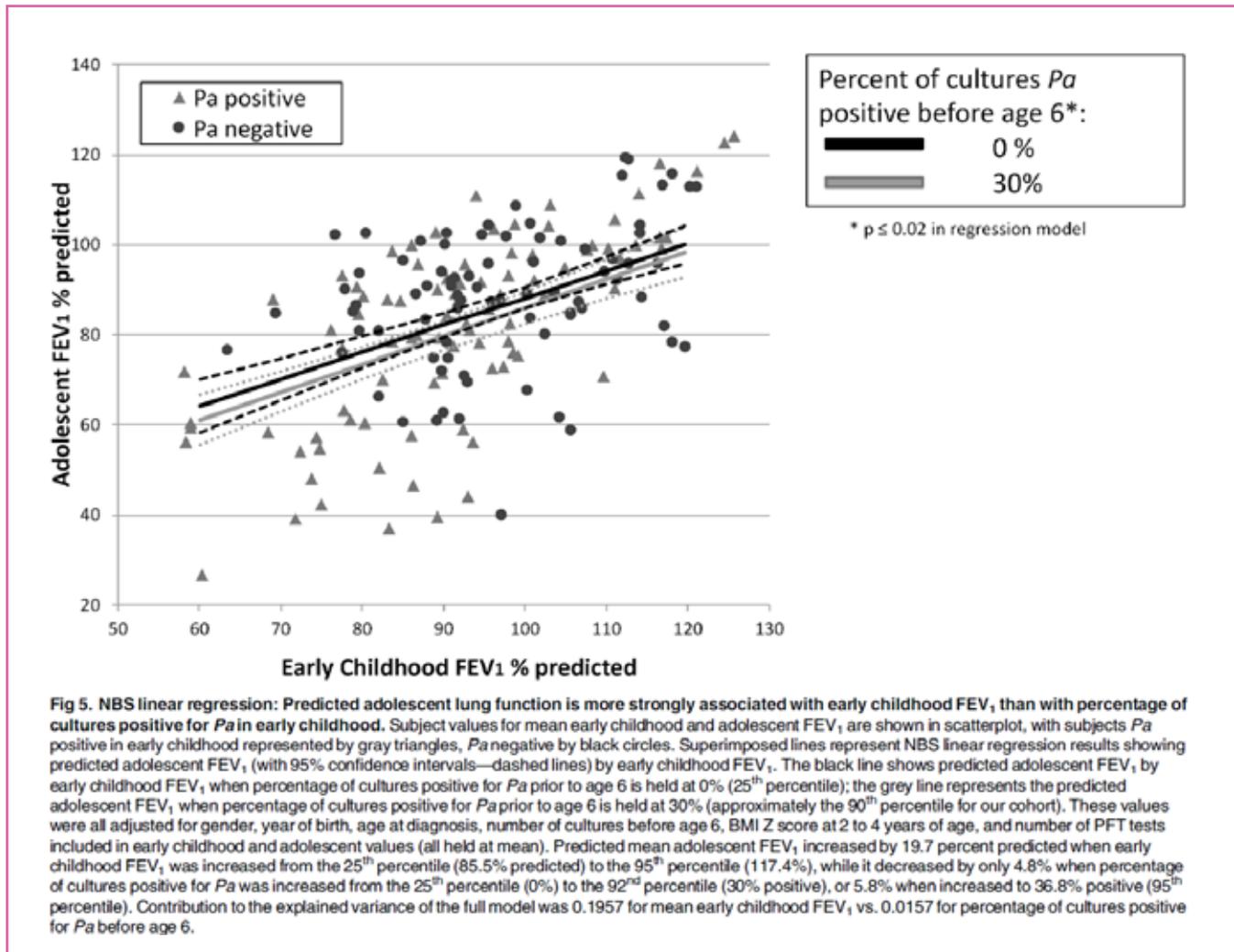
Nella popolazione GMS, gli adolescenti con malattia polmonare severa avevano una funzione polmonare peggiore in età infantile (FEV1 25 punti percentuali più basso) rispetto agli adolescenti con malattia polmonare lieve, indipendentemente dallo *Pseudomonas status*.

Anche nei soggetti NBS (nei quali è stata studiata l'associazione tra infezione da *Pseudomonas* e funzionalità polmonare nella



prima infanzia e nell'adolescenza utilizzando analisi di regressione lineare multivariata), la più bassa funzionalità polmonare adolescenziale si associava a una peggiore funzione polmonare nell'infanzia con un tasso di declino del FEV₁ più rapido rispetto agli adolescenti con una funzione polmonare migliore. L'acquisizione precoce di *Pseudomonas* (sotto i 6 anni) e un BMI più basso dai 2 ai 4 anni di vita non erano associati al declino più rapido del FEV₁.

Il miglior predittore della funzione polmonare nell'età adolescenziale si è dimostrato in questo studio la funzione polmonare della prima infanzia (si veda la Figura 5).



COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio pone l'accento su un tema che interessa molto al medico che si occupa di fibrosi cistica: quale siano le cause del danno polmonare, come il danno polmonare evolva e quali possano essere i parametri oggettivi da monitorare per evitare la perdita di funzione polmonare.

Dalla rielaborazione statistica dei dati di queste due casistiche (poco confrontabili fra loro) è emerso che una funzione polmonare compromessa in età infantile è associata a una funzione compromessa in età adolescenziale, indipendentemente dalla colonizzazione batterica da *Pseudomonas* e dallo stato nutrizionale.

Gli Autori stessi confutano le conclusioni di un loro precedente studio retrospettivo del 2010 che vedeva la *Pseudomonas aeruginosa* come la principale responsabile del danno polmonare precoce in Fibrosi Cistica e auspicano nella ricerca di fattori genetici o ambientali che predispongano allo svilupparsi del danno polmonare.

Le principali criticità riguardano la definizione di "funzione polmonare": viene considerata una unica variabile (FEV₁) dalla quale è difficile estrapolare il dato globale di funzione polmonare. Sarebbe interessante conoscere inoltre, quale terapia per l'eradicazione e per l'infezione cronica da *Pseudomonas* abbiano effettuato i pazienti, dato che si potrebbe ipotizzare che la "maintenance therapy" permetta di evitare o quantomeno rallentare il deterioramento della funzione polmonare.

Maria Russo, CRR Milano
(maria.russo@policlinico.mi.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Approfondimento statistico: proviamo a “sviscerare” i risultati dell’articolo. Volendo entrare in maggiori particolari tecnici, notiamo come l’articolo prende in considerazione due studi molto diversi tra loro.

1) Lo studio GMS è uno studio caso-controllo: si parte dall’**outcome** (cattivo stato polmonare denominato “severe” vs “mild”) e si valuta a posteriori l’**esposizione** (tralasciando le altre variabili considerate, concentriamoci sulle due esposizioni studiate, e cioè

- una precoce positivizzazione per Ps.A. e
 - un cattivo stato polmonare indicato dal valore di FEV1 tra i 6 e gli 8 anni.
- Di seguito, alcune elaborazioni personali.

a) *Effetto grezzo di Pseudomonas acquisito precocemente:*

	Stato polm. in adolescenza		
	severe	mild	totale
PA pos	146	72	218
PA neg	40	88	128
totale	186	160	346

$OR = (146 \times 88) / (40 \times 72) = 4,46$ (I.C. 95% da 2,79 a 7,13)

Correggendo questo effetto tenendo conto del possibile confondimento legato alla compresenza del FEV1 a 6-8 anni, risulta il seguente OR (calcolato secondo Mantel-Haenszel):

OR adjusted = **3,13** (I.C. 95% da 1,76 a 5,55)

b) *Effetto grezzo di FEV1 a 6-8 anni*

(si è proceduto a una stima approssimata, partendo dai dati forniti dallo studio e ipotizzando le distribuzioni gaussiane)

	Stato polm. in adolescenza		
	severe	mild	totale
FEV1 a 6-8 aa < 80	121	9	130
FEV1 a 6-8 aa >= 80	65	151	216
totale	186	160	346

$OR = (121 \times 151) / (65 \times 9) = 31,23$ (I.C. 95% da 14,95 a 65,26)

Si è provveduto a correggere questo effetto tenendo conto del possibile confondimento legato alla compresenza della precoce acquisizione di Ps A, ed è risultato il seguente OR (calcolato secondo Mantel-Haenszel):

OR adjusted = **27,00** (I.C. 95% da 12,69 a 57,46)

Commento: entrambi le esposizioni infuiscono sull’outcome polmonare in adolescenza, ma la situazione polmonare a 6-8 anni sembra molto più “pesante” sull’esito.

2) Lo studio NBS è uno studio prospettico: si **parte dalle due esposizioni** (e in particolare il valore di FEV1 a 6-8 anni è espresso in quartili) e **si valuta l’outcome finale**.

Elaborazioni.

a) *Effetto grezzo di Pseudomonas acquisito precocemente*

(si estraggono i dati dalla figura 5, riportata anche in questa esposizione):

	Stato polm. in adolescenza		
	<60	>=60	totale
PA pos	19	72	91
PA neg	2	79	81
totale	21	151	172

$OR = (19 \times 79) / (2 \times 72) = 10,42$ (I.C. 95% da 2,35 a 46,33)

Si è provveduto a correggere questo effetto tenendo conto del possibile confondimento legato alla compresenza del FEV1 a 6-8 anni, ed è risultato il seguente OR (calcolato secondo Mantel-Haenszel):

OR adjusted = **6,81** (I.C. 95% da 1,74 a 26,70)



b) Effetto grezzo FEV1 a 6-8 anni
(si estraggono i dati dalla figura 5, riportata anche in questa esposizione):

	Stato polm. in adolescenza		
	<60	>=60	totale
FEV1 a 6-8 aa < 80	11	17	28
FEV1 a 6-8 aa >= 80	10	134	144
totale	21	151	172

OR = $(11 \times 134) / (10 \times 17) = 8,67$ (I.C. 95% da 3,21 a 23,43)

Dopo correzione di questo effetto tenendo conto del possibile confondimento legato alla compresenza della precoce acquisizione di Ps A, risulta il seguente OR (calcolato secondo Mantel-Haenszel):

OR adjusted = **8,15** (I.C. 95% da 2,87 a 23,13)

Commento: entrambi le esposizioni infuiscono, in misura circa paritaria, sull'outcome polmonare in adolescenza. Inoltre, dall'analisi degli OR negli strati (qui non riportata per brevità) sembra di cogliere una netto effetto di interazione tra le due variabili.

Infine, la seguente tabella (costruita assumendo delle distribuzioni gaussiane all'interno dei quantili di FEV1 in età adolescenziale; ricavata da fig.4), presenta la probabilità stimata di collocarsi nei due quartili inferiori in adolescenza, in funzione del valore di FEV1 a 6-8 anni e della situazione Ps A.

		PA pos	PA neg
valore di FEV1 a 6-8 aa	meno di 70	96,0%	83,1%
	da 70 a 75	87,5%	66,7%
	da 75 a 80	80,7%	59,2%
	da 80 a 85	74,8%	56,3%
	da 85 a 90	68,2%	55,4%
	da 90 a 95	57,5%	52,5%
	da 95 a 100	40,7%	46,2%
	da 100 a 105	22,0%	37,9%
	da 105 a 110	9,4%	31,4%
	oltre 110	2,2%	31,1%

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



PROMOZIONE DI UN USO QUALITATIVO DEI FARMACI ESSENZIALI

Approfondimento su: Wirthz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL et al. **Essential medicines for universal health coverage.** Lancet 2016; 389:403-476

La Commissione del Lancet nel parlare di promozione della Universal Health Coverage (UHC), discusso nel numero precedente della rivista, affronta l'argomento dell'**uso qualitativo delle cure**, con i conseguenti benefici sia clinici che economici che da esso ne derivano.

I farmaci sono efficaci quando viene fatta una prescrizione clinicamente corretta, hanno prezzi accessibili, quando sono assunti nel modo corretto e per una corretta durata della terapia, quando vengono usate medicine equivalenti meno costose (se disponibili).

Cause del limitato progresso nella promozione dell'uso qualitativo delle cure

La Commissione identifica alcune delle cause che hanno determinato problemi nell'uso di qualità delle cure. La prima è che ci si è troppo focalizzati sull'accessibilità dei farmaci (es. quelli contro l'HIV), ma questo ha limitato l'attenzione verso un loro uso più appropriato, senza il quale i benefici correlati alla maggiore accessibilità rischiano di esser vanificati. La seconda è che l'inappropriato uso delle medicine non ha un singolo protagonista, ma dipende dai comportamenti di diversi attori a livello locale, nazionale e internazionale. In *Tabella 1* è riportato il panel riassuntivo tratto dall'articolo originale del Lancet, che fa comprendere la complessità del problema. Sono coinvolti i *pazienti*, che devono assumere i farmaci clinicamente appropriati, alle giuste dosi e durata; i *medici prescrittori*, che devono prescrivere farmaci appropriati e costo-efficaci, cosa per la quale necessitano abilità diagnostiche e terapeutiche, aggiornamento, conoscenza delle linee guida e delle evidenze scientifiche; i *distributori*, che devono assicurare la qualità dei prodotti e prezzi accessibili nell'interesse di pazienti e consumatori; *organi professionali* responsabili della formazione e aggiornamento del personale medico e paramedico, dell'emanazione di regolamenti, autorizzazioni, standard di cura professionali; *case farmaceutiche* e *organizzazioni dei consumatori*, responsabili delle informazioni fornite ai professionisti e direttamente al pubblico, che necessitano di essere corrette ed evidence-based; *organismi di parte terza* che devono prendere decisioni in merito alla copertura farmaceutica e ai rimborsi nel settore pubblico e privato, che necessitano di strumenti e competenze tali da garantire che vengano fatte spese per i giusti farmaci con un costo sostenibile, considerando i fabbisogni della popolazione, monitorando continuamente il loro uso, le spese e negoziando con case farmaceutiche e fornitori; *organi regolatori* che devono garantire un uso dei farmaci sicuro, efficace, con prodotti di qualità e che devono vigilare sull'attività produttiva e di marketing dell'industria farmaceutica; *ricercatori universitari*, che devono scoprire nuovi farmaci e formulazioni che vadano incontro alle necessità della popolazione.

Tassonomia dell'inappropriato uso dei farmaci

La Commissione classifica l'inappropriato uso dei farmaci in 4 categorie (*Tabella 2*, tratta dall'articolo originale): uso non necessario, mancato uso di medicine che rappresentano lo standard of care per il trattamento di una specifica condizione, uso di farmaci non corretti per una specifica condizione o uso non corretto dei farmaci necessari per una specifica condizione, uso non necessario di farmaci ad alto costo per situazioni trattabili con farmaci ugualmente efficaci e a più basso costo.

Questa è una dimostrazione di come l'espansione della copertura farmacologia senza un preciso indirizzo di utilizzo delle medicine possa danneggiare i pazienti, consumare risorse e impedire il raggiungimento dell'UHC. Con lo sviluppo sono stati introdotti farmaci di seconda e terza linea, molto più costosi. Questi da un lato hanno migliorato la prognosi di alcuni pazienti, dall'altro, però, sono stati utilizzati anche in situazioni in cui farmaci tradizionali di prima linea, meno costosi, erano indicati e disponibili, e questo loro uso "inappropriato" rispetto ai fabbisogni, non qualitativo, ha fatto aumentare i costi per i SSN. Il costante aumento di terapie "mirate", molto costose e altamente efficaci ma solo per alcuni sottogruppi di pazienti, rappresenta un ulteriore cambiamento della medicina moderna. Il loro uso necessita di ulteriori e più estesi test diagnostici e accurato monitoraggio clinico di pazienti il cui quadro genomico, molecolare, cellulare, clinico si può prestare al loro utilizzo; se questi non vengono identificati in maniera precisa l'uso inappropriato sarebbe un'inevitabile conseguenza e causa di elevato spreco di risorse.



Tabella 1: l'appropriato uso dei farmaci dipende dai comportamenti di molti stakeholders

- **Patients** must take the medicines that are clinically appropriate for their illnesses, in the right doses and dosage forms, at the right time, and for the recommended duration. Patients and their caregivers require: knowledge about symptoms and information to decide when and where to seek care; convenient access to quality medicines at affordable costs; and knowledge, motivation, and skills to use the recommended medicines as directed.
- **Prescribers** must prescribe clinically appropriate, cost-effective products. They require: diagnostic and therapeutic decision-making skills; up-to-date, evidence-based treatment guidelines that are consistent with medicines available and reimbursed in their systems; reliable, valid diagnostic tools in facilities; professionalism, training, time, and appropriate incentives to act in the interests of patients and caregivers.
- **Dispensers** must provide high-quality products and sound advice at affordable prices. They require: knowledge to correctly order, purchase, store, and sell high-quality products from essential medicines and reimbursement lists that are consistent with up-to-date, evidence-based treatment guidelines; facilities, tools, processes to correctly order, purchase, receive, store, and sell needed, high-quality products; professionalism, training, time, and appropriate incentives to act in the interests of patients and customers.
- **Professional boards** are responsible for setting standards for training and licensing care providers. They need: licensing and continuing education requirements that promote competent clinicians (doctors, pharmacists, nurses, and others); regulatory oversight and power to enforce professional standards.
- **Consumer organisations and pharmaceutical manufacturers** provide information to health professionals, and in some settings directly to the public. They require: regulatory oversight to provide unbiased, evidence-based information.
- **The public sector and the private sector** must meet facilities, which must function accountably and efficiently maximise the effective and efficient use of public resource government standards and oversight of private sector providers from whom most medicines in low-income and middle-income countries are purchased.
- **Third-party payers** who are increasingly covering care costs in systems moving towards universal health coverage must make pharmaceutical coverage decisions and reimbursement arrangements with public and private sector providers that incentivise appropriate use of medicines. They require: financial resources, technical know-how, fair processes, and management tools to ensure that they pay for the right medicines at costs they can sustainably afford, considering population and individual patient needs and up-to-date clinical evidence; routinely collected information to monitor medicines use and spending; negotiating skills to engage value-focused contracts with providers and pharmaceutical manufacturers.
- **Regulators** must guarantee that only safe, efficacious, high-quality products are available on the market, and should regulate promotional activities by industry. They require: capacity and resources to review and decide on licensing of originator, generic, and biosimilar products in timely manner; capacity and resources to ensure licensed product quality; independence, transparency, and accountability of regulatory processes.
- **Manufacturers and importers** must produce and sell quality medicines that are needed, working with public procurement systems, wholesalers and distributors to establish efficient supply chains. They need: regulatory oversight, technology and incentives to ensure manufacture, import, and distribution of needed quality products.
- **Manufacturer associations** establish and monitor industry codes of conduct. Effective regulatory environments within which high standard codes of conduct are enforced.
- **Scientists** in universities and companies must invent new molecules and formulations that meet population needs.

Tabella 2: esempi e categorie di problemi nell'uso dei farmaci

	Definition	Examples
Unnecessary medicines use (overuse)	Use of a medicine that is not effective or needed for the target indication according to clinical evidence	Antibiotic* use for viral illnesses; vitamins, corticosteroids without appropriate indications; malaria treatment without proper diagnosis; fixed-dose combination products when one drug would suffice (eg, cough and cold remedies)
Failure to use needed medicines (underuse)	Lack of use of a medicine that is standard of care to effectively treat a target indication	Lack of treatment for patients with non-communicable diseases, including lack of treatment of mental illness; lack of secondary prevention combination therapy for patients with a history of cardiovascular events; underuse of opioids for cancer or other severe pain; lack of use of oral rehydration solution for patients with diarrhoea; poor adherence to treatment
Incorrect medicines use (misuse)	Use of the wrong medicine for the target indication and patient, or wrong use of the right medicine	Broad-spectrum antibiotics when narrow-spectrum antibiotics would suffice; teratogenic medicines used in pregnant women; coprescribing of absolutely contraindicated medicines; prescribing contraindicated medicines based on patient characteristics (eg, aspirin in children and adolescents for the treatment of fever); medicine dose not adjusted to patient age, weight, organ function; injections for patients who can swallow oral products; targeted cancer therapy use without confirming presence of targets
Unnecessary use of highly priced medicines	Use of a medicine that is more costly than a possibly equally effective and safe medicine	Use of originator brand products and branded generics when lower-priced quality international non-proprietary name generic products could be used; use of second-line and third-line medicines when first-line medicines should appropriately be tried first; use of new and highly priced medicines of questionable added value, when an older, better-characterised medicine would suffice (eg, new oral and injectable options for type 2 diabetes, new analogue insulins for type 1 diabetes)

* For some therapeutic groups, such as antibiotics, addressing inappropriate use requires key interventions outside the health sector (eg, agriculture), which have been described elsewhere.²⁹⁶

La promozione di un uso qualitativo delle cure è impegnativo ma possibile

Già dalla conferenza di Nairobi del 1985 gli stati membri della WHO hanno approvato una serie di decisioni sulla salute mondiale, volte al miglioramento dell'uso dei farmaci essenziali, relative ad un ampio range di tematiche. Due essenziali approcci sono stati utilizzati: quello "mirato" ("*targeted approaches*") e quello "su larga scala" ("*system-wide approaches*").

Targeted approaches

Gli *interventi mirati* sono risultati efficaci solo in opportune condizioni. Essi hanno riguardato un ampio range di operatori sanitari, soprattutto medici, ma anche paramedici (es. infermieri, ostetriche), farmacisti e altri distributori, assistenti dei negozi, lavoratori della comunità sanitaria, pazienti e cittadini. Gli interventi si sono focalizzati su pratiche problematiche (es. uso di antibiotici, uso di farmaci multipli), cura di specifiche condizioni (es. infezioni respiratorie, ipertensione, diabete), o su processi di cura (es. diagnosi, test di laboratorio, comunicazione, processi decisionali sui trattamenti, spiegazioni sui farmaci). Pochi sono i reports o le revisioni sistematiche pubblicate che descrivono questi interventi e i risultati ottenuti. Holloway et al. hanno revisionato gli studi condotti nei paesi a reddito medio-basso sugli interventi per migliorare il trattamento delle infezioni pediatriche e le prescrizioni mediche al di fuori del setting ospedaliero. Il miglioramento mediano ottenuto con l'insieme di questi interventi è stato modesto.

System-wide approaches

Migliori risultati si avevano considerando solo le strategie multifattoriali, rivolte a diverse componenti ("*community case management*", cioè intervento educativo diretto a prescrittori, fornitori e consumatori dei farmaci), rispetto agli interventi mirati ad una singola componente. Una seconda revisione sistematica di 497 studi di intervento per migliorare le performance degli operatori sanitari (diagnosi, prescrizione, fornitura) nei paesi a reddito medio-basso ha mostrato come siano efficaci un training di alta intensità (più di 5 giorni e con una modalità interattiva) associato con una supervisione successiva, interventi che arruolano team di operatori sanitari che lavora per la risoluzione di un problema associati ad un training di bassa intensità (meno di 5 giorni e senza modalità interattiva), interventi di supporto a pazienti e cittadini associati a training di bassa intensità degli operatori sanitari; la loro *effectiveness* aumenta ulteriormente quando sono combinati ad altre tecniche di management e a potenziamento della supervisione, delle infrastrutture, della governance.

Valutazioni derivate da un piccolo numero di programmi di intervento su larga scala hanno dimostrato come la complessità di molti fattori che influenzano l'uso qualitativo delle medicine rende necessari interventi multifattoriali per poterlo migliorare significativamente. Questi approcci vanno adattati alle realtà locali. Come esempio viene riportati dagli autori l'approccio Integrated Management of Child Health (IMCI) promosso dalla WHO, implementato in molti paesi a partire dagli anni '90. L'IMCI è un prototipo di intervento su multiple componenti che la letteratura suggerisce come più efficace nel migliorare la qualità dell'uso dei farmaci. Esso include un trattamento basato su algoritmi e uno basato su sintomi delle comuni patologie pediatriche, training estensivo e supervisione degli operatori sanitari, sensibilizzazione della comunità per migliorare il riconoscimento delle malattie e cercare la cura. Tuttavia i risultati ottenuti nelle varie nazioni fanno riflettere. Alcune nazioni lo hanno trovato molto impegnativo da mantenere nel tempo, il coinvolgimento della comunità è stato scarso e i messaggi essenziali del programma non sono stati comunicati con efficacia. Inoltre i programmi hanno sofferto il fatto che la loro implementazione si è appoggiata solo a sistemi di distribuzione del settore pubblico, ma ha fallito nel coinvolgimento di altre fonti. Tutto ciò ha suggerito che il successo dell'implementazione di un largo programma nazionale per il miglioramento nell'uso qualitativo dei farmaci richiede coinvolgimento politico, risorse umane e finanziarie dedicate, politiche e programmi coordinati, e un significativo coinvolgimento di vari stakeholders coinvolti.

Oltre ai programmi che non hanno fornito i risultati sperati sono stati messi in atto anche interventi promettenti. Uno di questi è la creazione della NPS MedicineWise in Australia nel 1998, organizzazione indipendente che ha messo in atto un processo basato su interventi e attività evidence-based e multifattoriali, che includevano programmi volti al cambiamento dei comportamenti terapeutici, interventi e report volti al miglioramento della qualità basati su dati raccolti, campagne per la consapevolezza dei consumatori, strumenti per il supporto decisionale per professionisti sanitari e consumatori. L'NPS MedicineWise ha anche messo in atto attività per lo sviluppo professionale come formazione online, studio di casi clinici online, audit online, visite educative. Elementi di forza della sua attività sono stati la sorveglianza regolare dei vari stakeholders e l'analisi seriata nel tempo dei dati relativi alle prescrizioni di routine, per documentare i cambiamenti indotti dall'implementazione del programma. L'NPS MedicineWise nel 2013-2014 è riuscita a raggiungere e coinvolgere un ampio range di professionisti sanitari (quasi 28.000 nei 2 anni) e consumatori (quasi 2.700.000 totali), inoltre ha avuto una corposa presenza su internet, Twitter e Facebook. Essa è costata al governo circa 48 milioni di dollari, ma si stima che il risparmio ottenuto nel biennio 2013-2014 dal sistema farmaceutico australiano è stato di 69 milioni di dollari, quello stimato dalla sua nascita ad oggi è di circa 900 milioni di dollari.

Grandi risultati sono stati ottenuti dal governo cinese che dal 2002 ha messo in atto un programma mirato a ridurre l'uso di antibiotici per le malattie respiratorie acute all'interno degli ospedali. Elementi di forza del programma sono stati l'uso di politiche sequenziali relative a diversi aspetti del problema, la disponibilità e la raccolta di dati relativi all'uso degli antibiotici negli ospedali e il monitoraggio dei dati di resistenza, l'aver stabilito un rigido sistema di controlli e di sanzioni per medici e



ospedali, che così erano incentivati molto di più a raggiungere i target di performance prefissati.

Lezioni chiave per interventi sull'uso qualitative delle cure

Dall'analisi degli interventi sopra riportati la Commissione trae i seguenti messaggi chiave:

- risorse e implementazione sostenute nel tempo da parte dei governi sono necessarie per raggiungere l'obiettivo dell'uso qualitativo a lungo termine dei farmaci
- i problemi sull'uso dei farmaci sono multifattoriali, quindi multipli stakeholders devono essere coinvolti, inclusi pazienti e consumatori
- l'indipendenza dal governo o da altri stakeholders può essere vantaggiosa, vedi quanto insegnato dall'NPS MedicineWise australiano, organismo che ha una sua precisa identità, abilità di lavorare con efficacia tra i vari stakeholders e tra le successive amministrazioni politiche
- occorrono politiche e programmi indirizzati sugli incentivi economici, incluse le barriere economiche per i pazienti che necessitano di medicine e gli incentivi finanziari che guidano i prescrittori, i fornitori, le istituzioni sanitarie e l'industria farmaceutica
- una raccolta di dati attendibili è essenziale per migliorare nel tempo l'uso dei farmaci; la costruzione di un sistema nazionale di registrazione e raccolta dati sull'uso delle medicine implica la necessità di notevoli risorse e sforzi di lungo termine
- occorre dare importanza non solo all'accesso alle medicine e ai loro costi, ma massimizzare il valore clinico dell'uso dei farmaci, ossia il loro uso appropriato, di qualità e il raggiungimento di endpoint clinici grazie ad essi.

Opportunità di miglioramento qualitativo delle cure lungo la via della Universal Health Coverage

La Commissione identifica tre immediate opportunità da mettere in atto:

1. *miglioramento della qualità e quantità delle informazioni disponibili sull'uso dei farmaci* (quali farmaci vengono usati, in quali pazienti, in quali aree geografiche, costi etc.), che riflettano le attuali pratiche sanitarie. Se questa informazione manca o non è adeguata il sistema sanitario farà sempre fatica a mettere in atto programmi di miglioramento
2. *instaurare rapporti tra diversi stakeholders pubblici e privati* per ottenerne una stretta collaborazione e coordinamento nelle azioni da intraprendere. Gli stakeholders il cui comportamento influenza l'uso dei farmaci includono i ministeri della salute e delle finanze, organizzazioni varie non governative, organizzazioni della società civile, aziende farmaceutiche locali e internazionali, distributori di farmaci e rivenditori, professionisti sanitari di vario titolo, pazienti e cittadini. Le relazioni fra i vari stakeholders coinvolti nel settore farmaceutico sono spesso state conflittuali a causa di interessi e prospettive diverse. Un sistema sanitario che si muova verso la qualità delle cure deve essere capace di identificare il pattern di utilizzo dei farmaci attraverso l'integrazione di dati raccolti a vari livelli e da ciò partire per creare nuove collaborazioni fra gli stakeholders volte al raggiungimento dei loro obiettivi ma nell'ambito di un sistema sanitario di qualità e sostenibile economicamente
3. il sistema farmaceutico è in continua evoluzione, nuovi prodotti vengono continuamente immessi in commercio, le pratiche cliniche evolvono, le informazioni si diffondono attraverso la rete medica e i social network. Tutti questi fattori influenzano medici e pazienti, l'uso dei farmaci, la qualità delle cure e il raggiungimento degli outcome clinici positivi, l'efficienza della spesa sanitaria. In tale contesto è indispensabile *intraprendere azioni concertate per stabilire le priorità e implementare interventi a lungo termine e sostenibili a livello nazionale.*

Un sistematico processo di miglioramento della qualità delle cure che coinvolga diversi stakeholders dovrebbe basarsi sulle seguenti attività:

- dare la priorità ai problemi nell'uso dei farmaci identificati attraverso dati sanitari ed economici. Per esempio si dovrebbero stimare i trend dei 20 farmaci più comunemente prescritti nel settore pubblico e privato, focalizzandosi su quelli che curano le prevalenti o più severe malattie acute e le patologie croniche; si dovrebbe determinare l'appropriatezza dell'uso dei farmaci più prescritti e di quelli che incidono maggiormente sui costi sanitari, soprattutto di quelli usati per i più rilevanti problemi di salute
- revisionare i contributi dei vari attori del sistema e identificare gli stakeholders chiave per i problemi prioritari identificati
- sviluppare strategie complementari multifattoriali che coinvolgano e integrino differenti stakeholders coinvolti per risolvere i problemi nell'uso dei farmaci che sono stati identificati
- definire degli indicatori di esito dei programmi messi in atto, da monitorare nel tempo, identificandone gli effetti, desiderati e indesiderati
- investire nello sviluppo di programmi e sistemi ad elevato impatto che hanno il potenziale di promuovere nel lungo termine un uso di qualità dei farmaci

Uso qualitativo delle cure in fibrosi cistica

Che dire facendo riferimento al mondo FC? L'introduzione di nuove cure ha nettamente incrementato la sopravvivenza media dei pazienti e la qualità di vita. Tuttavia l'uso che si fa dei farmaci è suscettibile a tanti miglioramenti, a più livelli. Faccio degli esempi.

Prescrizione dei farmaci e dei presidi

La prescrizione dei farmaci e dei presidi ad opera degli operatori sanitari in genere segue le linee guida e le evidenze scientifiche disponibili. Queste ultime non sempre sono molto forti o valide per tutti i pazienti (molto eterogenei clinicamente), e spesso sono scarsi gli studi di effectiveness che testino l'efficacia dei farmaci nella pratica clinica. Motivo per cui sarebbe auspicabile, per fare un uso di qualità dei farmaci disponibili, non solo prescriverli nella maniera giusta, ma, dopo la prescrizione e l'uso, andare a verificare la loro effettiva funzionalità su indicatori clinici, e lasciarli in terapia solo se si è veramente convinti della loro utilità. Per esempio l'uso del dornase alfa, può non avere significativi benefici in alcuni pazienti, oppure in pazienti in cui li ha avuti può perderli con l'avanzare della malattia, in questi casi il farmaco viene sospeso o si prosegue una terapia (costosa) anche se non efficace? Stessa cosa vale per gli antibiotici inalatori anti-pseudomonas (anche questi costosi), che vengono usati nei pazienti con colonizzazione cronica che rientrano nei criteri prescrittivi: viene monitorata nel tempo la loro efficacia e vengono sospesi quando poco efficaci? Il continuare terapie inefficaci non solo fa lievitare i costi, trattandosi di farmaci onerosi per il SSN e di uso quotidiano, ma riduce anche la compliance alle terapie dei pazienti, che sottoposti a notevole carico terapeutico finiscono per non effettuare correttamente e costantemente nessuna delle terapie proposte, magari neanche quelle realmente efficaci.

Quando possibile vengono usate terapie a più basso costo?

Ne è un esempio l'uso della soluzione salina ipertonica per aerosol preparata "artigianalmente" rispetto a fiale più costose di salina ipertonica, addizionate di acido ialuronico, il cui uso non cambia di certo la prognosi dei pazienti.

Brand vs generici e monopolio delle Case Farmaceutiche

Molti farmaci utilizzati in FC non sono disponibili in forma generica e non c'è neanche competizione fra le case farmaceutiche, cosa che comporta costi molto elevati. Occorrerebbe che degli stakeholders interessati, quali servizi sanitari nazionali e regionali, istituzioni varie, associazioni dei pazienti o altri contrattino con le industrie farmaceutiche e che si crei quel sistema di cui si è parlato prima, caratterizzato da integrazione di vari stakeholders coinvolti e interessati che agiscano nell'interesse di tutti e nell'ottica di una copertura sanitaria per i pazienti FC ma anche di un uso più qualitativo e razionale di farmaci e presidi, economicamente più sostenibile. In assenza di ciò i SSN rischiano il collasso, avendo a che fare con cure molto costose.

Necessità di un sistema di monitoraggio più adeguato

C'è necessità di un sistema di monitoraggio del consumo di farmaci e presidi vari da parte dei pazienti, che permetta di ricavare dati da cui partire per elaborare programmi di ottimizzazione delle cure e dei costi.

Nuove terapie

Recentemente è stato approvato anche in Italia l'uso di Orkambi[®], il primo farmaco impiegato per il trattamento della causa alla base della Fibrosi Cistica nei pazienti con due copie della mutazione F508del, rimborsabile dal SSN. Trattandosi di un farmaco potenzialmente efficace ma molto costoso sarà fondamentale un uso uniforme da parte dei centri FC, senza disparità tra pazienti legate al centro di appartenenza, e sarebbe auspicabile un adeguato e attento monitoraggio della sua efficacia con dati di registro seguiti nel tempo e studi di effectiveness.

Conclusioni

La promozione di un uso qualitativo dei farmaci dovrebbe ormai essere un obiettivo chiave ed esplicito di tutte le istituzioni nazionali farmaceutiche, cliniche, educazionali, e delle politiche finanziarie sanitarie. Sulla base delle informazioni esistenti e delle esperienze è necessario mettere in moto da subito un processo verso un uso appropriato e di qualità delle cure, evidence-based, ad ampio raggio, con coinvolgimento di tutti gli stakeholders rilevanti interessati.

Giuseppe Vieni, UO di Pediatria, Ravenna
(giuseppevien@libero.it)

Bibliografia

1. Essentials medicines for universal health coverage. Wirthz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. The Lancet commissions. Lancet 2017; 389:403-476



IN QUESTO NUMERO DELLA RUBRICA DIAMO UN'OCCHIATA AD ALCUNE PAGINE WEB CHE SI OCCUPANO DI FC SUL PIÙ DIFFUSO SOCIAL NETWORK. UN'IDEA DA CONDIVIDERE ANCHE PER LA SIFC?

<https://www.facebook.com/cftrust/>

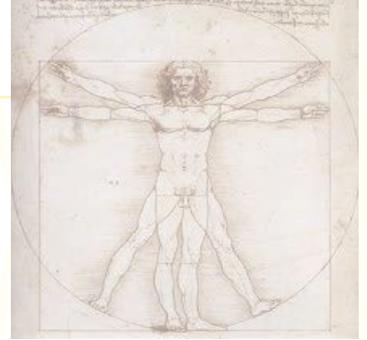
<https://www.facebook.com/cysticfibrosisfoundation/>

The screenshot shows the Facebook profile of the Cystic Fibrosis Foundation. The page header includes the name 'Cystic Fibrosis Foundation' and a search bar. The main content area features a post from the organization dated Monday at 2:40. The post text reads: 'We can't stop now. The U.S. Senate is coming down to the final vote on health care reform, and now is your opportunity to influence their decision. Speak up on behalf of the cystic fibrosis community. Tag your Senators on social media, and tell them to vote no! Visualizza traduzione'. Below the text is a large graphic with the text 'CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION' and 'Tell Congress to Oppose the Health Care Reform Bill'. The page also displays navigation options like 'Mi piace', 'Pagina seguita', and 'Salva'. On the right side, there are sections for 'Organizzazione no-profit', 'Comunità', and 'Informazioni', including contact details like '800-FIGHT-CF' and 'www.cff.org'. A list of people who like the page is visible on the far right.

<https://www.facebook.com/SupportCFA/>

The screenshot shows the Facebook profile for Cystic Fibrosis Awareness. The page header includes the name 'Cystic Fibrosis Awareness' and a search bar. The main content area features a post from the organization dated 1 marzo 2016. The post text reads: '*** ORDER YOURS HERE -> https://goo.gl/mblUVTrn Please comment below with your story, advice or support. Also PLEASE 'Like' and 'Share' this post. Thank you for your support! Visualizza traduzione'. Below the text is a large image of a black hoodie with a purple ribbon logo and the text 'MY Heart BEATS FOR A CURE' and 'SUPPORT CYSTIC FIBROSIS AWARENESS'. The page also displays navigation options like 'Mi piace', 'Segui', and 'Condividi'. On the right side, there are sections for 'Community', 'Informazioni', and a list of people who like the page.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



SANGUE, CELLULE STAMINALI ED EFFETTO PLACEBO: UNA TRIADE POSSIBILE?

La possibilità di vivere per sempre e sempre meglio è un'idea costante della specie umana, da raggiungere mediante metodi mistici, religiosi e, perché no, anche scientifici. In quest'ultimo caso, i ricercatori si sono sbizzarriti e varie sono le opzioni offerte da scoperte che riguardano diversi processi biologici. Forse si tratta di evitare che i telomeri si accorcino troppo.¹ Oppure di controllare l'espressione della proteina p21.² O che facciamo agire le cellule staminali, siano quelle endogene o che introduciamo dall'esterno.³ Cioè, l'uomo ha da sempre prestato orecchie alle diverse modalità di aumentare la propria vita, posto che dall'antichità ad oggi questo essere senziente ha perso la capacità di vivere in maniera prolungata, se non indefinita. Consideriamo solo che nel XVII secolo persone di cultura credevano, come noi oggi crediamo nel DNA come sostanza genetica, che al centro del Giardino dell'Eden vi fossero due alberi: il primo era l'albero della Vita, i cui frutti Adamo ed Eva potevano mangiare. Il secondo era l'Albero della conoscenza del bene e del male, i cui frutti non potevano essere mangiati, «perché nel giorno che tu ne mangerai, per certo morrai».⁴ Chiunque credesse nella verità letterale dell'Antico Testamento, compresa la maggior parte dei medici, era convinto che il destino dell'uomo fosse quello dell'immortalità e che la morte fosse stata introdotta nel mondo grazie ad una trasgressione morale. Eppure, anche dopo l'espulsione dal Paradiso Terrestre, Adamo visse 930 anni e suo figlio Seth per 912. Il figlio di Seth, Enos, era un energico nonagenario quando generò Chenan e sopravvisse altri 815 anni, e così fino a Matusalemme, il più longevo di tutti in quanto visse per 969 anni.

L'ETERNA GIOVINEZZA E L'INVECCHIAMENTO

Posto che immortali non siamo, un filone parallelo riguarda il mantenimento delle condizioni relative alla gioventù: dalla mitica fonte della giovinezza alle sirtuine, l'uomo prima inventa qualcosa di esterno e poi scopre ciò che al suo interno ci può essere qualcosa che lo mantenga in buono stato di salute per il tempo più lungo possibile.⁵

Il triste declino della longevità fu considerato quindi una "malattia della civilizzazione" come risultato della malvagità, oppure di uno stile innaturale di vita e una dieta inappropriata. Questo significava che il declino poteva essere invertito se solo si fosse conosciuto il processo alla base dell'invecchiamento e quindi modificare il nostro comportamento in modo consequenziale. Storicamente, le teorie dell'invecchiamento si ponevano all'interno di due categorie: secondo alcuni si trattava di una progressiva perdita di calore, secondo altri di umidità dal corpo.⁶ Virtualmente ogni teoria che riguarda l'invecchiamento dagli antichi Greci al XIX secolo era una versione del consumo del calore vitale o dell'umidità oppure una combinazione delle due.⁷

Dal punto di vista delle teorie sul calore, il *modus vivendi* di Pitagora forse rappresenta al meglio la posizione dell'antichità: mangiare poco e soprattutto poco di cibi ricchi, era il modo di non consumare quel calore che proveniva da una dieta che lo consumava troppo. La dieta pitagorica era infatti ricca di frutta, ghiande, vegetali, e cereali, e non prevedeva carne, vino, ma anche fagioli. Era a questa dieta che veniva attribuita la longevità degli antichi filosofi ed eremiti.

D'altro canto, all'inizio del XVII secolo, Francis Bacon impennò una parte della sua indagine su come estendere la vita umana. Come molti dei grandi pionieri della rivoluzione scientifica, egli considerava la medicina del suo tempo non all'altezza di curare i suoi simili. Le sue opinioni sull'estensione della vita umana erano complesse ma egli poneva grande importanza sull'umidità corporea. E la prevenzione della perdita dell'umidità attraverso la pelle si otteneva grazie ad una generosa applicazione sulla pelle di oli, unguenti e pomate. Mantenendo l'elasticità del corpo se ne aumentava la morbidezza, la quale veniva mantenuta anche grazie ai massaggi ed a un blando esercizio fisico per permettere il flusso dei succhi all'interno del corpo. A questo fine erano menzionati la danza e l'ippica, benché non lo jogging.

Dai tempi biblici al XIX secolo ebbe particolare favore una misura per ringiovanire il vecchio, vincendo il freddo. Ci riferiamo al passaggio di I Re I, I: «Ora il re Davide era vecchio e molto attempato; e, per quanto lo coprissero di panni, non poteva riscaldarsi».

1. Aubert A., Lansdorff P.M. *Telomeres and aging*. *Physiological Reviews*, vol. 88, pp. 557-579, 2008.

2. Ju Z., Choudhuri A.R., Rudolph K.R. *A dual role of p21 in stem cell aging*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1100, pp. 333-334, 2007.

3. Martyn C. *Curing the incurable*. *British Medical Journal*, vol. 319, p. 1012, 1999.

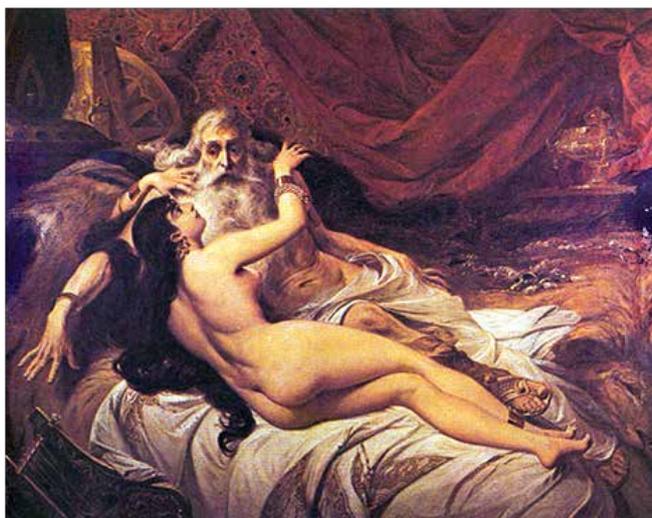
4. *Genesi* 2, 17.

5. *Si veda il mio articolo L'immortalità del corpo e dell'anima (Parte I) in "Orizzonti FC", Volume 11, n°2-2014.*

6. Shapin S., Martyn C. *How to Live Forever: Lessons of History*. *The British Medical Journal*, vol. 321, pp. 1580-1582, 2000.

7. Gruman G.J. *A history of ideas about the prolongation of life: the evolution of prolongevity hypotheses to 1800*. *Trans Am Phil Soc*, vol. 56, pp. 1-102, 1966.

Perciò i suoi servi gli dissero: “Si cerchi per il re nostro signore una fanciulla vergine, la quale stia al servizio del re, n’abbia cura, e dorma fra le sue braccia, sì che il re nostro signore possa riscaldarsi”». La fanciulla era Abisag, la Sunamita, e viene raffigurata discinta insieme ad un vecchio Davide da Pedro Américo in un dipinto del 1879. Questa storia illustra l’idea che il contatto di una persona giovane con una anziana avrebbe ringiovanito quest’ultima grazie al trasferimento di calore, benché cosa succedesse alla persona giovane non è di solito descritto. Il Sunamitismo fu prescritto dai medici del XVII e XVIII secolo, come Thomas Syndheman e Hermann Boerhaave, e rimase popolare, almeno tra gli uomini anziani, molto più a lungo.

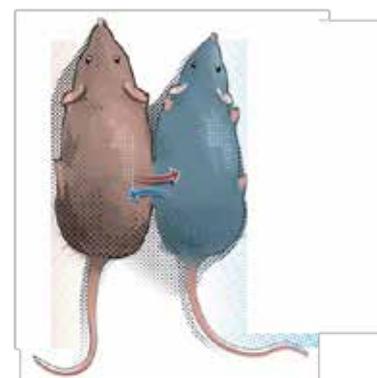


IL SANGUE COME FONTE DI RINGIOVANIMENTO

Benché sia diventata una possibilità pratica di trattamento delle perdite ematiche da emorragia durante e subito dopo la Seconda Guerra Mondiale, la trasfusione di sangue ha una storia che risale a molto tempo prima.⁸ Poiché, la perdita di sangue è stata da sempre associata a debolezza e anche alla morte, le concezioni più antiche sulle trasfusioni di sangue si sono basate sull’idea tradizionale che il sangue fosse la “forza vivente” del corpo. Un esempio pratico di questa concezione è rappresentato dai Greci e Romani che commettevano suicidio “aprendosi le vene”. Da ciò ne risultò che al sangue furono attribuite numerose proprietà misteriose tra cui quella di essere alla base e di “trasportare” le caratteristiche mentali e fisiche di un individuo. I primi tentativi di ripristinare la riserva ematica perduta sono rappresentati dal bere il sangue ottenuto preferibilmente da una persona o animale giovane, in salute e anche in buona forma fisica. Del resto, lo stesso Galeno, il famoso medico dell’antichità romana (Pergamo 129 - Roma 201 circa), propugnò l’idea che bere il sangue di una donnola o di un cane era un rimedio protettivo contro la rabbia. Galeno aveva condotto propri esperimenti sugli animali, da cui la sua conoscenza dell’anatomia, ma era influenzato nella sua pratica medica e chirurgica dalla teoria umorale di Ippocrate, il quale aveva stabilito che l’organismo alberga quattro sostanze fondamentali, in perfetta armonia e proporzione nell’individuo sano, ma che in eccesso o in

difetto sono alla base di malattie e disabilità. Tali umori furono chiamati bile nera, bile gialla, flegma e sangue, ognuno dei quali può aumentare o diminuire nel corpo (come il flusso ed il riflusso di una marea) in dipendenza della dieta o dell’attività fisica, e così interessando la personalità e la salute fisica di una persona.⁹

Si è quindi ritenuto fin dall’alba della medicina antica che il sangue contenesse dei principi che permettessero di sanare una condizione morbosa, o anche, perché no, che potesse ringiovanire. Negli ultimi anni sono stati pubblicati dei risultati ottenuti mediante la tecnica della parabiosi (da pára, presso, e biosis, tenore di vita), la congiunzione chirurgica di due animali in modo che essi possano condividere il proprio sangue con quello dell’altro. Questa condizione sperimentale mima quella naturale dei gemelli siamesi, ovvero una coppia di gemelli identici uniti in una parte del corpo dalla nascita (si veda la figura che riporta il caso di Daisy e Violet Hilton, unite per il bacino e che condividevano anche la circolazione sanguigna), o quella di animali che durante la gestazione vengono nutriti dalla stessa placenta.



Benché conosciuta da più di 150 anni, solo negli ultimi tempi la parabiosi è stata ripresa e asservita alla comprensione del sangue come fattore ringiovanente, in quanto rappresenta una rara opportunità per comprendere gli effetti prodotti da uno o più fattori presenti nel sangue di un animale quando introdotti in un altro animale.¹⁰ Unendo la circolazione di un topo vecchio con quella di un animale giovane (parabiosi eterocronica), i ricercatori hanno fatto delle interessanti osservazioni. Il sangue giovane sembra portare a nuova vita gli organi invecchiati (cuore, cervello, muscoli), tanto che gli animali vecchi sono più forti e sani. Anche il loro pelo assume una tonalità più brillante. Da queste evidenze è nato un nuovo filone di ricerche che cerca di identificare quali sono i fattori responsabili di tali cambiamenti. Ed è partito anche un trial clinico in California il cui scopo è quello di testare i benefici di una trasfusione di sangue giovane in persone anziane con il morbo di Alzheimer. Si sta ora discutendo sui meccanismi alla base di questi fenomeni: secondo alcuni si tratta di un vero e proprio processo di ringiovanimento, mentre altri sono più cauti e parlano di ripristinare le funzioni fisiologiche riparative in un organo invecchiato o danneggiato. In quest’ultimo caso, la trasfusione di sangue non servirebbe a

8. Learoyd P. *The history of blood transfusion prior to the 20th century - part 1. Transfus. Med.*, vol. 22, pp. 308-314, 2012; Learoyd P. *The history of blood transfusion prior to the 20th century - part 2. Transfus. Med.*, vol. 22, pp. 372-376, 2012.

9. Giangrande, P.L.F. *The history of blood transfusion. British Journal of Haematology*, vol. 110, pp. 758-767, 2000.

10. Scudellari M. *Ageing research: Blood to blood. Nature*, vol. 517, pp. 426-429, 2015.



ridiventare giovani, ma potrebbe avere un ruolo di supporto nel riparare ferite o aiutare gli organi a funzionare meglio dopo interventi chirurgici.

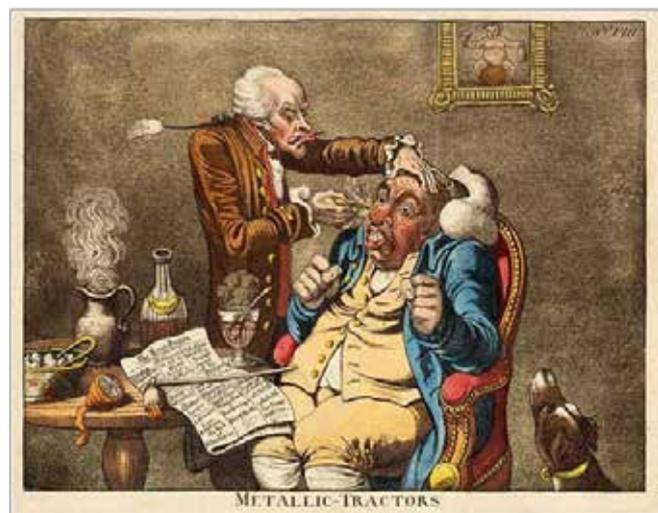
Questi esperimenti iniziarono quando i coniugi Conboy, alla Stanford University sotto la direzione di Thomas Rando, provarono a vedere se i parabionti giovane-vecchio avevano effetto sul processo di invecchiamento. I risultati mostrarono che il sangue giovane restaurava le cellule muscolari ed epatiche nei topi vecchi e suggerirono che erano le cellule staminali a fare il lavoro ricominciando a dividersi.¹¹ Da quel momento, altri risultati simili sono apparsi. Quindi, il sangue giovane promuove il riparo del midollo spinale, induce la formazione di nuovi neuroni nel cervello e nel sistema olfattivo, e rende reversibile l'ispessirsi della parete cardiaca che si ha con l'invecchiamento.¹² Forse il risultato che ha avuto più difficoltà ad essere accettato, è stato quello per cui in parabiosi si è dimostrato che topi vecchi esposti al sangue giovane mostravano un aumento della crescita neuronale e che, al contrario, topi giovani esposti al sangue vecchio mostravano una crescita ridotta. E il plasma tal quale aveva gli stessi effetti. Inoltre, il sangue giovane attivava la plasticità cerebrale nei topi più vecchi, aumentandone corrispondentemente le capacità cognitive come l'apprendimento e la memoria.¹³

Come dicevamo, da questi risultati sono partiti gli studi per identificare i fattori responsabili. E in uno dei lavori già citati, in seguito ad uno screening delle proteine particolarmente abbondanti nel sangue giovane e non nel sangue vecchio, una di esse si è aggiudicata la palma d'oro: il "growth differentiation factor" (GDF11). L'infusione del solo GDF11 era sufficiente ad aumentare la forza e la staminalità dei muscoli e a rendere reversibile il danno al DNA delle cellule staminali muscolari (Loffredo et al., 2014, cit.). Altri fattori sono stati identificati per avere lo stesso effetto "ringiovanente": ad esempio, nel caso della rigenerazione muscolare, l'ossitocina potrebbe giocare un ruolo. I livelli di quest'ormone, ben conosciuto per i suoi effetti positivi sul travaglio e sul legame tra madre e neonato dopo il parto ("bonding"), declinano con l'età in entrambi i sessi. Quando iniettato in topi vecchi per via sistemica, l'ossitocina rigenera rapidamente (nel giro di un paio di settimane) i muscoli attraverso l'attivazione delle cellule staminali muscolari.¹⁴

La discussione su questi sorprendenti effetti è quindi iniziata e in particolare su due punti principali. Il primo è se sia più conveniente somministrare il sangue (o suoi derivati) come tale oppure se sia meglio usare i singoli fattori, che però potrebbero essere diversi a seconda dell'organo da riportare in condizioni omeostatiche. Il secondo è naturalmente la sicurezza di un tale approccio: non è che la continua stimolazione delle cellule staminali possa portare ad un cancro? La domanda non è peregrina visto che oggi le teorie della cancerogenesi più accreditate prevedono alla base di quasi ogni tumore umano un ruolo delle cellule staminali tumorali.

L'EFFETTO PLACEBO E LA MENTE

Potrebbe la mente guidare i processi di guarigione attraverso le cellule staminali? E' ciò che viene formulato provocatoriamente e recentemente in una rivisitazione dell'effetto placebo. Quest'ultimo fu scoperto in epoca moderna dal chirurgo americano Henry Beecher verso la fine del secondo conflitto mondiale quando iniettò dell'acqua salata al posto della morfina prima di procedere con un'operazione che avrebbe sicuramente indotto un forte dolore e shock. Beecher passò alla storia anche per aver indicato nella sua opera principale non solo l'importanza del placebo ma anche perché invocava un nuovo modello di ricerca medica che assegnasse casualmente ai pazienti i trattamenti con farmaci attivi o con placebo (che oggi chiamiamo studi randomizzati controllati) in modo che il potente effetto placebo non falsasse i risultati.¹⁵ Successivamente, molti studi hanno dimostrato che il placebo funziona, ovvero induce dei miglioramenti come il farmaco attivo, grazie all'aspettativa e alla convinzione di ricevere un farmaco o una cura che aiuta nella guarigione. Anche l'effetto placebo è stato però controverso nel tempo. Ad esempio, il medico inglese John Haygarth nel 1799 usò degli strumenti metallici a forma di pinza ideati dal collega americano Elisha Perkins (quindi chiamati "Perkins tractors") i quali, secondo il loro ideatore, curavano l'infiammazione, i reumatismi ed il dolore estraendo il nocivo fluido elettrico che sottendeva alla sofferenza. Tali pinze erano vendute ad un prezzo estremamente alto (all'epoca cinque ghinee). Haygarth usò delle pinze simili, ma fatte di legno, ottenendo gli stessi risultati delle pinze di metallo di Perkins (pubblicando le sue osservazioni nel libro intitolato *On the Imagination as a Cause & as a Cure of Disorders of the Body; Exemplified by Fictitious Tractors, and Epidemical Convulsions* del 1800). Sebbene la parola placebo sia stata utilizzata fin dal 1772, questa era la prima vera dimostrazione dell'effetto placebo, ridicolizzato nella caricatura di James Gillray del 1801.



11. Conboy I.M., Conboy M.J., Wagers A.J., et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, vol. 433, pp. 760–764, 2005.
12. Ruckh J.M., Zhao J.W., Shadrach J.L., et al. Rejuvenation of regeneration in the aging central nervous system. *Cell Stem Cell*, vol. 10, pp. 96–103, 2012; Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M., et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*, vol. 153, pp. 828–839, 2013; Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A., et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science*, vol. 344, pp. 630–634, 2014.
13. Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J., et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nature Medicine*, vol. 20, pp. 659–663, 2014.
14. Elabd C., Cousin W., Upadhyayula P., et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nature Commun.*, vol. 5, p. 4082, 2014.
15. Beecher H.K. *The Powerful Placebo*. *Journal of the American Medical Association*, vol. 159, pp. 1602–1606, 1955.

Nel caso del controllo del dolore, un placebo innesca il rilascio di endorfine e cannabinoidi, antidolorifici naturali, per cui il corpo diventa la farmacia di sé stesso. Nel caso di malattie in cui il sintomo prevalente sia diverso dal dolore, i meccanismi d'azione del placebo sono molteplici e comprendono un sistema nervoso centrale integro (intendendo la completezza della capacità di produrre neurotrasmettitori), il ruolo del "condizionamento", il ruolo delle aspettative, ed il ruolo del sistema endocrino e di quello del sistema immunitario.¹⁶ Ritornando al ruolo di endorfine e neurotrasmettitori, non potrebbe essere che il corpo attinga alle sostanze chimiche e composti terapeutici che ha dentro di sé e dispensare medicinali naturali con il solo pensiero, invece che dipendere da sostanze esogene? È il quesito che si pone Joe Dispenza e a cui cerca di rispondere con un mix di prove che spaziano dalla psiconeuroimmunologia all'epigenetica passando dalle cellule staminali.¹⁷ Prendiamo uno dei numerosi esempi che egli riporta sull'effetto della mente sulla guarigione delle ferite. Se siamo in una situazione di stress a lungo termine, nella modalità "lotta e fuggi" che continua in maniera cronica, il nostro ambiente interno non avrà più energia per far crescere e riparare le cellule e per i progetti di guarigione. Ad esempio, è stato scoperto che lo stress compromette più di centosettanta geni necessari alla produzione di proteine che facilitano il giusto tipo di guarigione di una ferita. I ricercatori hanno riscontrato che le ferite dei pazienti stressati hanno impiegato il 40 per cento in più del tempo per guarire e che «lo stress ha deviato l'equilibrio genomico in favore dei geni che codificavano proteine responsabili dell'arresto del

ciclo cellulare, della morte cellulare e dell'infiammazione».¹⁸ Inoltre, è stato riscontrato che questi soggetti hanno manifestato variazioni epigenetiche sei/sette volte superiori a quelle di altri, molte delle quali implicavano compromissioni del sistema immunitario. Ne consegue, secondo Dispenza, che dobbiamo staccare la nostra mente da tali operazioni, ridefinire i propri obiettivi, e diventare «l'ingegnere epigenetico» delle nostre cellule attraverso i pensieri che formuliamo, le emozioni che proviamo, le esperienze che viviamo. Siamo noi che controlliamo così il nostro destino. E le cellule staminali? Sono il nostro potente bacino di potenzialità che mediano, in certe condizioni, l'effetto placebo. Se «riesci a creare il giusto livello mentale con un'intenzione più chiara, associata ad un'emozione edificante ed elevata, il DNA delle cellule può essere raggiunto dal segnale adeguato. Il messaggio influenza non solo la produzione di proteine utili affinché migliorino la struttura e la funzionalità del corpo, ma anche la creazione di cellule nuove e benefiche, nate dalle staminali latenti che aspettano solo di essere attivate dal segnale giusto» (Dispenza J., op. cit., p. 156). È possibile che le cellule staminali siano tra i fattori che spiegano come si verifica il processo di guarigione in cui una finta operazione chirurgica, per l'artrite al ginocchio o per angina pectoris, innesca l'effetto placebo?¹⁹ Non lo sapremo finché sperimentazioni ad hoc non verranno effettuate. E (forse) raggiungeremo un altro livello di coscienza. Ma questa è un'altra storia.

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

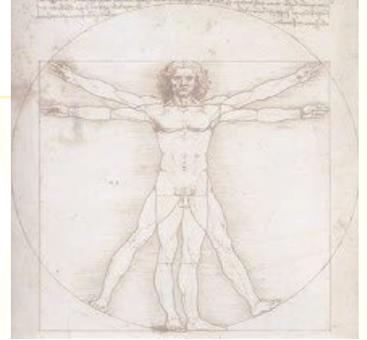
16. Una breve rassegna dei meccanismi dell'effetto placebo si trova in Dobrilla G. *Cinquemila anni di effetto placebo. Nella pratica clinica, negli studi controllati e nelle medicine non convenzionali*. Edra, Milano, 2017.

17. Dispenza J. *Placebo effect. My Life*, Coriano di Rimini, 2015.

18. Uddin M., Aiello A.E., Wildman D.E., et al. *Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, pp. 9470-9475, 2010.

19. Per gli interventi al ginocchio si veda ad esempio Moseley J.B. Jr., O'Malley K., Petersen N.J. et al. *A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee*. *New England Journal of Medicine*, vol. 347, pp. 81-88, 2002. Per gli interventi chirurgici al cuore, che sono precedenti l'uso del bypass coronarico, si veda Cobb L.A., Thomas G.I., Dillard

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



HAIKU PER UN ANNO...

E' curioso come un testo di poesie possa comparire improvvisamente sul tavolo, confuso fra le cose, che prima o poi riusciremo a leggere. Ecco così queste poesie di mezza estate, assolutamente inattese e misteriose, essenziali e sconosciute nella forma, come il loro Autore che possiamo incontrare solo nei suoi versi e nella traccia di pensieri e suggestioni che ha lasciato dietro di sé.

Per vela un filo - haiku per un anno - Arnaldo Benatti

Edizioni Empiria, 2006, Roma

Di Arnaldo Benatti abbiamo qualche dato che Paolo Paola Mambriani Benatti ha completato con una nota – 2005) faceva parte del gruppo Scrittori ferraresi e ha sempre amato la poesia e la scrittura e avendo è imbattuto nell'haiku di cui l'autore ha scritto: "ho formale, perché il suo spirito richiede, come il bonsai, anni giapponese. A prima vista i tre versi di 5/7/5 sillabe esprimere se stessi ed i propri sentimenti, ma lentamente, la propria sensibilità personale perché costringe a cercare la natura e le caratteristiche del soggetto, poesia o albero, al già dal titolo di questo libretto agile, dalla copertina gialla su cui è stilizzato un fiore.



Lagazzi ci fornisce nell'introduzione al testo e che Anna di fine testo. Scopriamo così che Arnaldo Benatti (1941 dell'Associazione Amici della Biblioteca Ariostea, che scoperto, dopo i quarant'anni, la pratica del Bonsai, si tentato all'inizio di cogliere dell'haiku almeno l'aspetto di pratica e approfondimento sulla cultura e la letteratura sembrano una costrizione che impedisce la libertà di come nel bonsai, la regola diventa un aiuto ad esprimere l'essenziale in ciò che si sta facendo ed induce a rispettare quale si cerca di dare forma". La curiosità nasce però

"Per vela un filo", essenziale e piccolissima, come una singola vita nel cosmo e un riferimento temporale riassunto nel sottotitolo: "haiku per un anno".

Non sapevo nulla di questo genere letterario, né della poesia giapponese, prima di aprire queste pagine. Dall'introduzione di Paolo Lagazzi apprendiamo che a Benatti "soprattutto una cosa pareva evidente: che come tutte le forme liriche, anche quelle giapponesi avevano mutato la loro fisionomia e variato i loro temi nel corso della modernità, pur restando quasi sempre fedeli ai propri schemi metrici e, nel caso dello haiku, alla regola del Kigo, la parola delegata a indicare la stagione in cui il testo è scritto. Questa, dunque sarebbe stata la strada: tentare di salvare, per quanto possibile, i doni di quella grande tradizione ma attraversarli per ripercorrere in essi la propria vita: i suoi pensieri, i suoi stupori, i suoi sguardi sulla grana dei giorni".

Di questa raccolta di poesie viene anche ricordato che, "nata negli ultimi mesi di vita del poeta, questa raccolta si può leggere in effetti, come un diario a intermittenza del suo coraggioso, difficile cammino verso la morte: un diario in cui le immagini del male e delle cure ("la chemio", "gli occhi dell'infermiera", il "bianco lenzuolo") emergono di tanto in tanto per riaffondare subito dopo nel flusso dei momenti".

Così anche la dedica dell'opera:

**" a mia moglie; mi veglia
mentre sogno di essere
una farfalla "**

Il testo è diviso in cinque sezioni. Le quattro stagioni ed un capitolo di versi: senza Kigo, e di ognuno daremo conto con alcune di queste strutture poetiche in tre versi.

Primavera:

**parte il treno,
del cielo che si spezza
metà se ne va**

**è il primo giorno,
l'infermiera sorride;
la chemio fino a maggio**

**pari al cielo
gli occhi dell'infermiera,
qualche nuvola**

Estate:

**una conchiglia,
la porto all'orecchio
il mare è dentro**

**mentre schiarisce
il suono del torrente
cerca il buio**

**notte profonda;
lenta passa l'estate
con il respiro**



Autunno:

sotto i pioppi
una seggiola vuota
cadono foglie

c'è sul mio viso
l'autunno, l'inverno
fra i capelli

nella vetrina
l'autunno mi guarda
e mi sorride

Inverno:

dalla finestra
la luce del lampione
cade la neve

doline bianche
la voce del poeta
scura dal fondo

mare d'inverno
orme per chi sa dove
... anche le mie

Senza kigo:

farò la chemio
gli occhi di mia moglie
così lucenti

cerco e guardo
pellegrino del cielo
la via lattea

vorrei prendere
per portarli lontano
i tuoi pensieri

Sembrano frammenti di versi, ma non è così, come abbiamo visto e la nota finale è introdotta da una di queste strutture poetiche:

“sciolti i nodi
il mondo si allontana
luna d'autunno”

e da un pensiero che porta la data del 17 gennaio 2005:

“quando si è giovani sembra che l'intera galassia debba scorrere nella clessidra, ed ora che fatica per questo pugno di sabbia”

Scheda: Poesia Haiku

L'haiku ha origini molto incerte: sembra derivare dal genere di poesia classica giapponese chiamato tanka. L'haiku è caratterizzato dalla particolare struttura in 3 versi, per complessive diciassette “more/sillabe”, secondo lo schema 5/7/5. Per la sua immediatezza e apparente semplicità, l'haiku fu per secoli una forma di poesia “popolare” diffusa tra tutte le classi sociali, ma venne poi riconosciuto come una vera e propria forma d'arte con le opere di scrittori famosi.

L'haiku è poesia dai toni semplici, senza titolo, che elimina fronzoli lessicali e retorica, traendo la sua forza dalle suggestioni della natura nelle diverse stagioni. La composizione richiede grande sintesi di pensiero e d'immagine in quanto il soggetto dell'haiku è spesso una scena rapida ed intensa che descrive la natura e ne cristallizza dei particolari nell'attimo presente. L'estrema concisione dei versi lascia spazio ad un vuoto ricco di suggestioni, traccia che sta al lettore completare. In ogni haiku è presente un riferimento stagionale (il kigo), un accenno alla stagione che definisce il momento dell'anno in cui viene composto o al quale si riferisce. Il kigo costituisce il tema principale dell'haiku ed è considerato il cuore stesso del componimento poetico. I versi sono strutturati in modo da presentare almeno un kireji, ossia una cesura, un rovesciamento che può essere o meno indicato da un trattino, una virgola, un punto, ecc. Il kireji ha la funzione di segnalare al lettore un ribaltamento concettuale, un capovolgimento di significato che può avvenire ad esempio tra il primo e i due versi seguenti, oppure in qualsiasi altra posizione.

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

CFDB ... PER TUTTI

<http://www.cfdb.eu/>

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus and contact information: +39 045 812.34.38 and info@cfdb.eu. The main header features the title "CFDB - Cystic Fibrosis DataBase" in large green letters. Below the header, there is a search section titled "SEARCH ARTICLES" with a search input field, radio buttons for "at least one term" (selected) and "all terms", and a green "Search" button. To the right of the search section, there is a "WELCOME" message: "Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)!" followed by a description of the database as a free access tool for health care professionals, researchers, and students. Below this, it states "Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)" and lists two main goals: identifying effective interventions and determining the extent to which literature allows for clinical decisions. A "QUICK MENU" is located on the left side, listing "Database", "Topics", "About", "Help", and "Contact".

Il sito è stato completamente ridisegnato ed anche il sistema di ricerca delle informazioni è stato modificato, in modo da essere più rapido ed intuitivo.

Saranno disponibili le schede su numerosi topics, che riassumono le conoscenze su specifici argomenti e che verranno aggiornate più volte nell'anno, nonché gli articoli più recenti e rilevanti sulle terapie in FC. E' inoltre possibile iscriversi ad una newsletter che invierà periodicamente notizie sulle novità della letteratura scientifica relativa alle terapie della FC.

