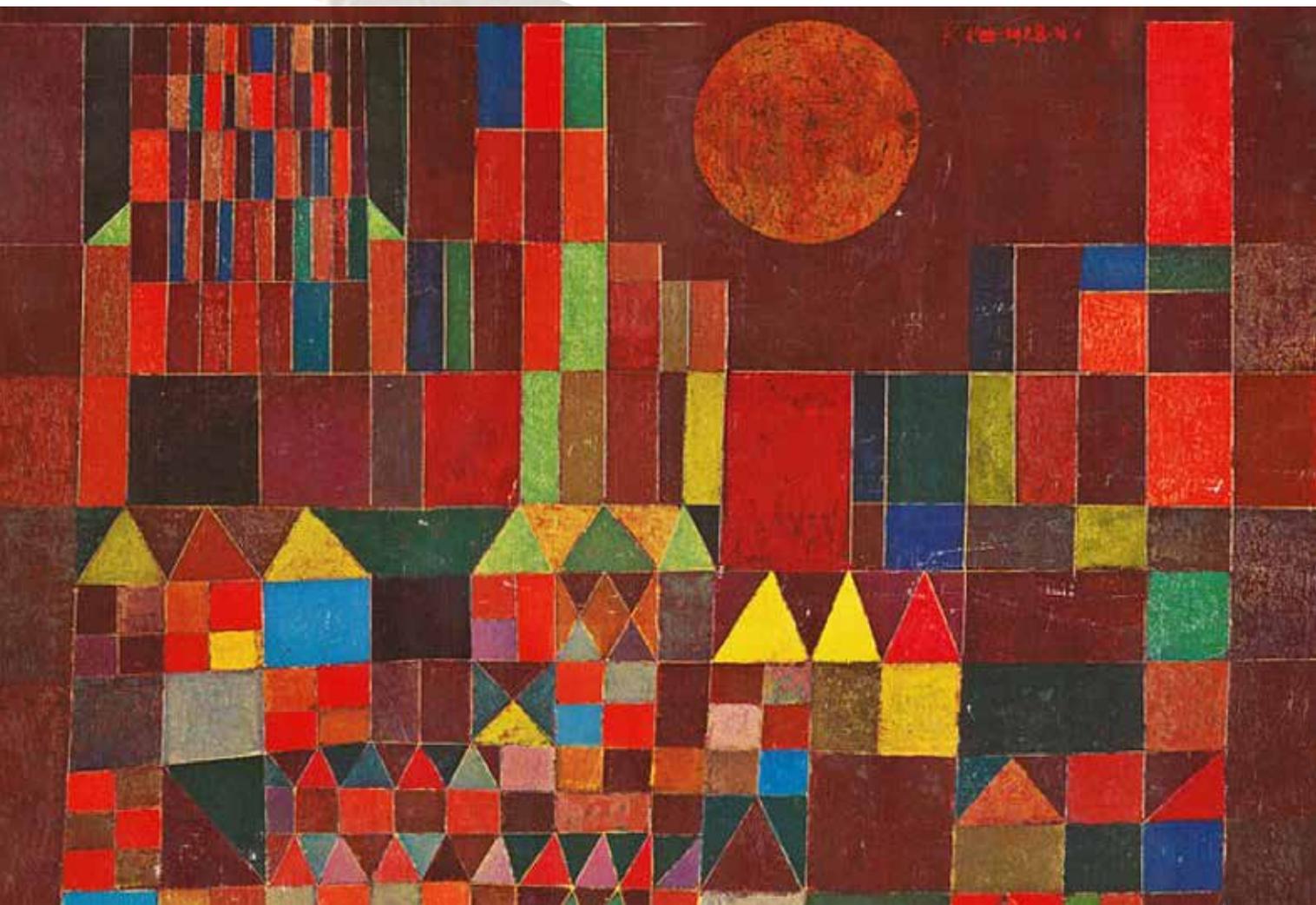


Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Editoriale

- *Una convergenza tra LIFC, FFC e SIFC è proponibile in questa fase?*

Narrazione e Medicina

- *Il linguaggio del corpo ed i tatuaggi*

Medicina delle evidenze

- *I Registri per la ricerca clinica*



sommario



In copertina, Castello e Sole, olio su tela (1928 - collezione privata) di Paul Klee (1879 - 1940)

EDITORIALEPag. 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?

V. Raia, Presidente della SIFC

G. Mastella e G. Borgo, Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica

G. Puppo Fornaro, Presidente della LIFC

OPINIONI.....Pag. 5

A cura di A. Macchiaroli, M.C. Russo

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

- R. Padoan e A. Fogazzi, SS di Brescia

- M. Retucci, CRR Adulti, Milano

- A. Macchiaroli, CRR di Campobasso

CENTRI A CONFRONTOPag. 10

Screening e monitoraggio del diabete – Commento ai dati di 14 CRR o SS

- L. Minicucci, CRR di Genova

- E. Mozzillo, V. Fattorusso, A. Franzese, Centro Reg. Diabetologia Pediatrica, Napoli

SAPER FARE.....Pag. 14

A cura di S. Volpi

La spirometria in età prescolare

La Redazione di Orizzonti FC

CASI CLINICIPag. 16

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 30: troppe diagnosi per un solo paziente?

E. Delfino, G. Sarteschi, Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico San Martino, Genova

ICONOGRAFIA.....Pag. 18

A cura di R. Casciaro

Broncolavaggio terapeutico con rhDNase: due casi

G. F. Parisi, CRR di Catania

BIOETICAPag. 20

A cura di P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: trial clinici e screening dei pazienti

Tre medici ed uno study coordinator di un Centro FC raccontano del reclutamento per uno studio clinico multicentrico

NARRAZIONE E MEDICINAPag. 28

A cura di C. Riso

Quando la consapevolezza comincia dal corpo: i tatuaggi nei giovani pazienti con fibrosi cistica

C. Giust, CRR di Ancona

CALEIDOSCOPIO.....Pag. 30

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Azithromycin for early Pseudomonas infection – A 3-year prognostic score

E. Nazzari, CRR di Milano

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

M. Romano, Università di Chieti

A. Palleschi, Centro Trapianti Polmone, Milano

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 39

A cura di G. Vieni

Utilizzo dei Registri di Patologia per la ricerca clinica in fibrosi cistica

NOVITÀ DALLA SIFCPag. 43

Novità del 2018

V. Raia, Presidente della SIFC

WWW.FC.....Pag. 44

A cura di D. Salvatore

www.fc

D. Salvatore, CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Basilicata, Potenza

Gli strumenti di comunicazione digitale in FC (3° parte)

F. Cresta, CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Liguria, Genova

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 49

La risposta italiana all'esitazione vaccinale: dagli interventi multidimensionali al

Decreto Legge sui nuovi obblighi vaccinali

R. Prato, D. Martinelli, F. Fortunato, Igiene - Università di Foggia

Il racconto della scienza e delle emozioni. Il vento "Matteo" e la questione ambientale

E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

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,

Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.
Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari
Tel. 0702082143 Fax 0702081558
sardiniacocs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi
at@alexandrososi.name

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

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica
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?”

Il Comitato Editoriale di *Orizzonti* ha ritenuto rilevante raccogliere le opinioni di genitori e pazienti, nonché di alcuni operatori sanitari e membri delle direzioni di SIFC, LIFC, FFC sulla opportunità di proporre una convergenza fra le 3 istituzioni italiane, attive nella realtà della Fibrosi Cistica in Italia, e sulla possibilità di identificare un setting decisionale strategico comune. Obiettivo principale è quello di valutare la fattibilità di una integrazione delle iniziative delle tre entità, al fine di implementare e rafforzare il coordinamento della gestione della Fibrosi Cistica in Italia.

A mio parere ciascuna organizzazione rappresenta una comunità i cui ruoli ed obiettivi conseguono finalità di interesse comune, sono ampiamente regolamentati e sono disponibili attraverso i rispettivi strumenti di comunicazione telematica.

Ciascuna istituzione ha al suo attivo traguardi sempre più importanti raggiunti dal momento della sua costituzione.

Le iniziative prevalenti riguardano il supporto alla programmazione e allo sviluppo della ricerca da parte della FFC, il supporto alle famiglie e ai loro bisogni da parte della LIFC, il miglioramento del livello formativo e l'aggiornamento per quanto riguarda la SIFC, iniziative che rappresentano specifici punti di forza. Con l'avvento di una sempre maggiore consapevolezza dei problemi, degli avanzamenti nella conoscenza e delle nuove sfide raccolte nella gestione della malattia, le singole organizzazioni hanno accresciuto le loro iniziative, estendendo il loro impegno anche ad altri ambiti, con modalità e percorsi coerenti con il loro mandato, senza trascurare la loro specifica identità.

Dai commenti e dalle opinioni raccolte emerge sicuramente la consapevolezza che, nonostante molti punti in comune ed una sovrapposizione solo apparente, in realtà ciascuna entità dedica il proprio impegno ad attività prevalenti, tutelando la

propria autonomia e gli specifici obiettivi enunciati.

Tutte le persone coinvolte in questo panorama di riflessioni provano ad individuare, coerentemente con quanto è noto o comunque con quanto è percepito, i possibili punti di forza e di debolezza delle diverse entità, proponendo alcuni ipotesi di lavoro che possano favorire l'integrazione e il coordinamento. Per esempio, i rappresentanti di alcuni gruppi professionali ritengono questo percorso indispensabile, altri invece auspicano un percorso comune per alcuni obiettivi, altri ancora non hanno percepito questa necessità.

Obiettivi comuni condivisi dalle tre organizzazioni quali

- valorizzare i punti di contatto, pur nelle giuste differenze;
- difendere e trasmettere l'esperienza e la conoscenza tra le diverse generazioni di professionisti attivi, che contraddistinguono la multidisciplinarietà nella cura della Fibrosi Cistica;
- sostenere la formazione e l'integrazione dei giovani, incentivando percorsi formativi dedicati alle diverse figure professionali, o proponendo bandi di concorso per il reclutamento di personale;
- uniformare le attività dei centri di cura,

essenziali per un avanzamento della qualità, potrebbero rappresentare un modello di lavoro da cui partire per definire quel setting decisionale strategico condiviso, auspicato da molti, senza offuscare l'identità di ciascuna organizzazione, ma elaborando un piano di collaborazione, che favorisca lo scambio e la crescita comune.

Le modalità di questo processo dovrebbero essere preventivamente discusse e programmate. Per questo, a mio parere, è soprattutto indispensabile che sia incentivata la *“partecipazione congiunta di pazienti e operatori sanitari nella progettazione e nell'attuazione di nuove politiche, sistemi e servizi,*



nonché nel processo decisionale clinico, ognuno con il suo ruolo e le sue responsabilità specifiche”, come auspicato da Simone Gambazza nel suo intervento (*Orizzonti*, 2018), affinché questo piano strategico possa raggiungere i traguardi attesi.

Valeria Raia

Partecipiamo volentieri al dibattito sollevato da *Orizzonti* e vorremmo approfittarne per far conoscere alcune iniziative che proprio nell’ottica di una maggior intesa i tre enti in passato avevano già intrapreso.

Poiché la mission fondamentale di FFC è di promuovere e sostenere la ricerca in Italia, proprio sul tema della ricerca e sul modo di fare ricerca FFC ha cercato il confronto con SIFC e LIFC. Tra FFC e LIFC i tentativi sono già stati due. Il primo è del 2005, preparato da vari incontri che hanno prodotto una ambiziosa bozza di intesa, ma senza alcun seguito operativo. Il secondo arrivò alla stesura di un protocollo d’intesa, siglato e solennemente festeggiato il 19 maggio 2012. Partito sotto i migliori auspici, si arenò dopo un solo anno di fronte all’obiettivo di realizzare un grande evento in comune per la raccolta di fondi per la ricerca. Le ragioni furono apparentemente molto concrete (si disse che non era sufficiente il personale volontario ed era impossibile trovare una data condivisa) ma probabilmente il problema era più legato alla poca convinzione e condivisione sull’obiettivo ricerca, visto ancora come accademico e astratto rispetto al bisogno dei malati.

Un’intesa congiunta a tre (SIFC, LIFC, FFC) fu tentata con alcuni incontri di vertice, di cui il principale a Firenze nel 2011. Altri sono seguiti tra il 2015 e il 2017 e servirono ad un certo avvicinamento: ebbero un momento significativo e promettente in un confronto presso il Ministero della Salute. Il percorso avviato si arenò quando si passò ad esaminare il destino dei fondi che la legge 548 mette a disposizione delle Regioni finalizzandoli alla ricerca. Era stato fatto su questo un utile censimento fra i centri, e i risultati suggerirono che i fondi erano stati impiegati soprattutto per coprire le carenze di personale di assistenza; e che i centri mai avrebbero potuto rinunciarvi a favore di una attività di ricerca, pena lo scadimento del livello assistenziale faticosamente raggiunto. E questo parve e resta, a nostro avviso, un grande problema, di difficilissima soluzione, che coinvolge le organizzazioni, i volontari e i malati.

Vorremmo anche ricordare che, nel novero delle buone intenzioni collaborative tra LIFC e FFC, nel Consiglio di amministrazione FFC è presente per statuto il Presidente di LIFC Veneto e che nel Comitato scientifico è attivo un componente proposto anni orsono da LIFC. Ma ci sembra di poter dire che nessuna di queste circostanze ha favorito un dialogo reale.

Ci si può chiedere perché FFC sia nata e cresciuta in autonomia operativa. Quando fu ideata questa iniziativa si discusse a lungo se aggregarla ad associazioni già esistenti e si concluse che se volevamo cimentarci con l’ambiziosa prospettiva di sviluppare in Italia un serio investimento nella ricerca FC occorreva un’organizzazione snella e indipendente che non dovesse far troppo i conti con complessi meccanismi

rappresentativi e assembleari, tipici delle Società/Associazioni, idealmente importanti ma potenzialmente limitanti i processi decisionali e di reperimento di risorse. Parve così che la forma “fondazione” consentisse la necessaria snellezza e semplificazione per la gestione di un’impresa, che si rivelò in realtà anche più complessa del previsto, per le scelte e gli investimenti di ricerca. Questo non ha escluso e non esclude i tentativi di creare modalità di collaborazione con altre organizzazioni che hanno in comune l’obiettivo di giovare al destino delle persone malate.

Perché ci sembra di poter dire che in questo momento il desiderio di un’intesa sia vivo e diffuso soprattutto fra i malati e i loro familiari, che sono anche coloro che più vivono una sorta di disorientamento e di insoddisfazione. Da dove nascono questi sentimenti? Possono essere almeno in parte dovuti al fatto che, contrariamente a quanto riportato da *Orizzonti*, i tre enti non hanno in questi anni ancora pienamente definito il loro ruolo e la loro identità? La parola ricerca genera speranza e per alimentare la speranza i malati, che sono spesso anche i volontari che sostengono LIFC e FFC, danno tutto. Non stanno poi a chiedersi che tipo di ricerca sostengono e quale sia la destinazione dei fondi che raccolgono. Uno degli obiettivi che FFC ha coltivato in questi anni attraverso tutti i suoi strumenti è un processo di acculturamento degli *stakeholders*, per diffondere in maniera corretta informazioni e conoscenze. Ci chiediamo se questo tentativo sia conosciuto e apprezzato dalle altre organizzazioni. E soprattutto ci chiediamo come dalle altre organizzazioni sia valutato il modo in cui FFC ritiene debba essere condotta la ricerca, cioè attraverso bando nazionale e selezione secondo il sistema *peer review*, gestione e controllo diretto dell’erogazione e utilizzo dei fondi, valutazione dei risultati dei progetti stessi, anche con un momento di bilancio generale nella Convention annuale della Rete di Ricerca, una risorsa nazionale questa che a partire dal 2002 è sempre più cresciuta e ha prodotto risultati misurabili in campo preclinico e clinico.

SIFC, LIFC e FFC sono organizzazioni complesse e articolate. Forse non basta la “visione” e l’aspirazione comune all’unità senza chiarimenti su temi vitali. Il primo passo, a nostro avviso, dovrebbe essere una migliore definizione di ruoli e obiettivi specifici, reciprocamente riconosciuti. E poi occorre forse un tentativo di calare la “visione” nel concreto. Ci riferiamo ad esempio all’idea di un “comitato di coordinamento”, della sua costituzione e del suo funzionamento, perché non sia solo un contenitore di facciata; alla complessa idea di un portale web unico per i tre enti, sollecitato da alcuni interventi su *Orizzonti*; alle risorse umane ed economiche che solo questo progetto implicherebbe. Il tutto con la consapevolezza dell’attuale momento che i centri FC italiani attraversano. Incombe infatti sul mondo clinico FC un dato generazionale rilevante: nel giro di 2-3 anni cambieranno (sono in parte già cambiati) i responsabili di più della metà dei centri. Questo preoccupa molto i malati e le loro famiglie e dovrebbe comunque stimolare qualche riflessione da parte di SIFC, LIFC, FFC. Allora ci chiediamo, tra l’altro, se qualcuna delle figure che lasciano il ruolo clinico in questo periodo non potrebbe mettersi sulle spalle il fardello di rendere più realistico quel tavolo, che ad oggi non ha gambe per stare in piedi.

Aggiungiamo che, ancora prima di andare a discutere dei massimi sistemi, si dovrebbe forse pensare ad alcuni

piccoli gesti concreti che ancora mancano e potrebbero favorire la fiducia reciproca: ad esempio, consultazioni fra le tre organizzazioni perché gli eventi che ciascuna pianifica abbiano una calendarizzazione compatibile, significativa presenza reciproca in questi eventi, contatti in occasione di accadimenti importanti dal punto di vista medico/scientifico/sociale, presenza congiunta presso le autorità e sedi istituzionali italiane, e molto altro che si potrebbe scoprire.

Gianni Mastella e Graziella Borgo
(Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica)

Quella delle persone con fibrosi cistica è una realtà carica di sfide che hanno un profondo impatto sulla loro vita e quella delle loro famiglie, con conseguenze sul piano psicologico e sociale. Fisioterapia respiratoria, aerosol terapia, flebo e ricoveri frequenti tolgono tempo agli amici e alle proprie passioni. A ciò si somma l'incertezza del futuro: di una vita indipendente, di una carriera professionale, di una famiglia e, spesso, della stessa prospettiva di vita.

Questa è la fibrosi cistica dal punto di vista della LIFC. Questo è il modo in cui l'Associazione la racconta e la affronta con gli occhi di chi ne è affetto e di chi se ne prende cura.

Un approccio differente rispetto a quello delle altre due organizzazioni attive nella realtà della fibrosi cistica italiana, SIFC e FFC che, pur riconoscendo questa descrizione della malattia, se dovessero riassumerla in poche righe si focalizzerebbero su aspetti differenti.

Questa triplice visione e di conseguenza 'gestione' della fibrosi cistica è un punto di forza da salvaguardare, non solo perché evidenzia le molteplici sfaccettature di una patologia tanto complessa ma soprattutto perché ricalca il modo in cui ci si prende cura di ogni singolo paziente.

Allo stesso tempo però, pur perseguendo finalità differenti, SIFC, LIFC e FFC sono caratterizzate da una complementarità di ruoli che rende non tanto necessario quanto ovvio un loro coordinamento, sebbene allo stato attuale non esista un formale tavolo di regia.

Chiedersi dunque se un coordinamento strategico condiviso da parte delle tre istituzioni sia un obiettivo sostenibile è una domanda lecita. Soprattutto alla luce dell'attuale scenario politico istituzionale, dove il paziente è sullo stesso piano degli altri stakeholder in una parità di voci che significa parità di responsabilità e di intervento sul piano decisionale. Un ruolo riconosciuto formalmente con il DDL Lorenzin che prevede che la voce del paziente sia presente all'interno dei comitati etici che valutano la congruità di una ricerca, la quale deve avere come obiettivo principale l'interesse del paziente e nella quale il paziente è chiamato in causa.

In attesa che questo riconoscimento riceva formale applicazione, LIFC lavora per migliorare il presente delle persone con fibrosi cistica, collaborando con i Centri Regionali per garantire standard di cura uniformi e accessibili ai pazienti con Fibrosi Cistica su tutto il territorio e sostiene quei progetti di ricerca che portano all'identificazione a breve-medio termine di nuove terapie.

Gianna Puppo Fornaro



MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

In questo e nei prossimi numeri, la rubrica Opinioni vuole proporre agli operatori sanitari del team multidisciplinare di mettere al centro dell'attenzione aspetti assistenziali, organizzativi e relativi alla ricerca che sono prioritari per gli adulti con fibrosi cistica. In una fase in cui si stanno disegnando o assestando le realtà assistenziali italiane per gli adulti, abbiamo elementi epidemiologici, derivati dai Registri, che pongono all'attenzione alcune delle caratteristiche principali della malattia in età adulta, con poco slancio peraltro per orientare la ricerca prospettica o per raccogliere le sfide di domani, come gli esiti a distanza del trapianto polmonare, il ruolo delle comorbidità dipendenti dalle terapie mediche continuative, l'evoluzione della malattia nei diversi organi a cui si sommano gli effetti dell'aging, una progettualità di vita centrata su un nuovo nucleo familiare.

Chiediamo agli operatori di soffermarsi su uno dei tanti aspetti, ritenuto rilevante, tracciando il profilo di ciò che si conosce e si fa ora, di cosa si sente l'urgenza di esplorare domani per riproporre una prassi assistenziale o organizzativa, adeguata alla realtà degli adulti con fibrosi cistica di oggi e di domani.

L'incontinenza urinaria nelle donne con Fibrosi Cistica

Nel nostro paese, la popolazione affetta da Fibrosi Cistica (FC) è ormai costituita per più del 50% dei casi da soggetti di età superiore ai 18 anni, e una quota sempre più rilevante (rispetto ai decenni passati e anche superando le aspettative di chi ha conosciuto la malattia più di 30 anni fa, all'inizio della propria attività professionale) di soggetti adulti raggiunge la piena maturità.

E' quindi evidente come le competenze di chi si occupa di FC fin qui possedute rischiano di non essere più sufficienti per una adeguata e completa "care" del soggetto adulto, ma devono essere progressivamente integrate da nuove conoscenze, richieste dalla presenza di complicanze o comorbidità sia tipiche dell'età adulta sia che possano essere insorte come conseguenza non voluta delle terapie a cui il soggetto è stato sottoposto nel corso degli anni (iatrogene). Tra le complicanze tipiche dell'età adulta, presente oltre che nella popolazione generale soprattutto nelle coorti di pazienti con patologia respiratoria cronica (asma, bpc, interstiziopatie polmonari), l'*Incontinenza Urinaria* (IU) è quella che vogliamo prendere in esame in questo numero di Orizzonti, per la sua possibile alta frequenza fra le nostre pazienti.

L'incontinenza urinaria (UI) è un sintomo comune che può colpire le donne di tutte le età, con una vasta gamma di gravità e natura. Può influenzare seriamente il benessere fisico, psicologico e sociale degli individui colpiti. Stime indicano in circa 200 milioni il numero di persone nel mondo

che presentano questa problematica. La prevalenza riportata per il sesso femminile varia dal 5% al 53%, mentre nel sesso maschile varia dal 3 all'11%, con un progressivo aumento all'aumentare dell'età.

Perché occuparsene nell'ambito della cura delle/i pazienti con Fibrosi Cistica? Come ben dimostrano i dati epidemiologici, il progressivo aumento della speranza di vita per i pazienti FC e la possibilità per un numero sempre maggiore di soggetti di raggiungere l'età della piena maturità (anche oltre la quarta decade di vita) ci mette di fronte al fatto che un sempre maggior numero di donne potrà presentare questa problematica.

Vi sono diverse barriere che impediscono una stima corretta del problema nella popolazione femminile generale e ancor più nelle donne con Fibrosi Cistica, che solitamente ne riportano la presenza solo dopo una domanda diretta. Infatti esse riferiscono: a) di non percepire l'IU come un problema (rispetto alla malattia polmonare...); b) imbarazzo o vergogna; c) di non conoscere l'esistenza di opzioni terapeutiche; d) di pensare che sia una componente normale e inevitabile dell'età che avanza.

Ulteriori barriere possono insorgere negli operatori dei Centri, che possono mancare di «consapevolezza» o «cultura» del problema, con una preparazione alle spalle o di tipo pediatrico, o comunque più centrata sulle problematiche respiratorie: Il pediatra, il fisioterapista respiratorio, lo pneumologo/infettivologo, quanto conoscono del problema o sono interessati allo stesso?

E' necessaria quindi una condivisione della importanza di questa complicanza, un approfondimento sulla conoscenza dei fattori di rischio, sulla possibilità di prevenire per

quanto possibile l'insorgenza della stessa, sulle possibilità di trattamento da parte di centri specializzati nelle forme più gravi. In realtà, è solo dall'inizio degli anni 2000 che questo argomento (IU nelle pazienti con FC) viene affrontato, e non sono numerosi i lavori censiti su PubMed che indagano la prevalenza del problema nelle diverse età della vita, esplorando anche le ripercussioni che questa problematica, non esplicitata da parte delle pazienti e non ricercata da parte degli operatori (medici e/o fisioterapisti), può avere sulla vita personale, sociale ed anche sulle prestazioni diagnostiche, sulla corretta esecuzione delle terapie e quindi sulle condizioni cliniche.

Nella letteratura internazionale compaiono anche studi che cercano di stabilire una correlazione fra gravità della malattia FC e presenza e gravità della IU, e che tentano di identificare i fattori di rischio per la sua comparsa e propongono strategie per la sua individuazione, prevenzione e trattamento.

Patogenesi e fattori di rischio nella popolazione generale e nella popolazione FC

Cosa si intende per IU? Qualsiasi perdita involontaria di urina è definita IU; se avviene in occasione di un aumento della pressione addominale (colpo di tosse, sforzo, sternali) viene definita IU da sforzo (*stress incontinence*); se accompagnata o immediatamente preceduta da urgenza (un improvviso desiderio irresistibile di urinare che è difficile da ritardare) viene definita IU da urgenza (*urgency incontinence*); se associata sia all'urgenza che allo sforzo IU mista. Una ulteriore forma è la cosiddetta "giggle incontinence", "IU allegra, da ridarella".

L'IU è decisamente più frequente nel sesso femminile, e la differenza è dovuta principalmente alla diversa anatomia, da un lato, e dall'altro alle diverse sollecitazioni che il pavimento pelvico femminile subisce nel corso della vita (cioè durante la gravidanza e il parto). La perdita involontaria di urine ha un impatto significativo sui diversi aspetti fisici, psicologici e socioeconomici della popolazione femminile, in cui la prevalenza aumenta all'aumentare dell'età, dal 12% a 40 anni, progressivamente fino al 55% sopra i 60 anni.

Sono stati riconosciuti diversi fattori di rischio nella popolazione generale femminile che ne facilitano l'insorgenza, quali la gravidanza, il parto per via vaginale, il numero di parti, il BMI, una storia familiare (genetica), la presenza di diabete, lo svolgimento di attività fisica, la stipsi. Studi su donne con patologia respiratoria cronica hanno identificato una maggior frequenza di IU da sforzo in pazienti con *asma* (55.3%), con *bronchiectasie* (48%), in donne con *polmonite interstiziale* e *tosse cronica* (50%) con *COPD* (49.6%), tutte situazioni cliniche che vedono la tosse (e di conseguenza l'aumento della pressione endoaddominale) come sintomo preponderante.

L'IU in FC è tipicamente una IU da sforzo, dovuta quindi ad un aumento della pressione endoaddominale (da diversi fattori) che sopravanza la pressione del pavimento pelvico. Uno dei primi lavori che esploravano questa problematica in donne con FC è del 2001, svolto dal gruppo del Centro FC di Verona, e recentemente il gruppo professionale fisioterapisti ha proposto un approfondimento di questa problematica nella popolazione FC italiana. In Italia vivono (dati registro FC, anno 2016) 1437 donne sopra i 18 anni e 787 fra i 6 e i 18 anni: il numero delle donne che possono essere

interessate da questa co-morbilità non è quindi indifferente.

Quali pazienti possono essere interessate? in quali condizioni cliniche? Una recente revisione della letteratura dimostra come l'IU può essere presente (e riscontrata casualmente nel corso delle visite) anche nelle età più giovani, dal 18 al 47% nelle ragazze dai 6 ai 19 anni, per arrivare ad una prevalenza dal 30 al 74% nelle donne adulte con FC. Le differenze nei dati di prevalenza, nei diversi studi, sono spiegate dalla diversità dei questionari utilizzati e delle definizioni di IU utilizzate.

Uno dei fattori determinanti la IU nelle donne FC è la tosse, la sua frequenza e soprattutto la sua tipologia (accessi ripetuti). Nonostante questo dato, i diversi studi non confermano una correlazione fra gravità della malattia (funzione respiratoria, nutrizione, dispnea, presenza e gravità della tosse) e presenza di IU, e solo due autori vedono una correlazione fra numero di riacutizzazioni e IU. Favoriscono l'IU l'iperinflazione polmonare, la presenza di cifosi, una postura non corretta, una ridotta forza muscolare, cioè tutti quei fattori che non riescono ad impedire l'effetto che un aumento della pressione endoaddominale esercita sugli organi endoaddominali.

Come riconoscere le pazienti che presentano IU? Al momento attuale non abbiamo questionari validati per le donne FC. Il medico deve conoscere l'esistenza del problema e sospettarne la presenza anche nelle più giovani, ponendo domande appropriate all'età della bambina - adolescente - donna. Una prima valutazione dovrebbe quindi entrare nella routine delle domande anamnestiche: "come dormi? Hai tosse? Ti capita di bagnare le mutandine quando tossisci, ridi, corri?" ricordando che l'imbarazzo per l'argomento e la non conoscenza di possibilità terapeutiche e preventive fanno sì che la paziente non tenda a parlarne spontaneamente (nemmeno con la madre!), ma che, una volta interrogata, risponda in maniera adeguata.

Cosa fare dopo aver riconosciuto la presenza di IU? La prima cosa è rassicurare la paziente che è possibile fare qualcosa! E' necessario determinare e quantificare la gravità della IU, utilizzando anche questionari già validati per la popolazione generale, invogliare la paziente a compilare un diario minzionale, valutare la quantità di liquidi assunti. E' opportuno verificare che la costipazione, noto fattore di rischio, sia adeguatamente trattata. Capire se l'IU interferisce e quanto con l'esecuzione di fisioterapia disostruttiva e di esami diagnostici (spirometria!).

Un intervento educativo preventivo è necessario in tutte le pazienti, anche nelle più giovani, poiché devono essere considerate tutte a rischio di IU. La presa di coscienza del problema, che può essere affrontato e risolto in modalità non cruenta, da parte della paziente è un punto di partenza su cui lavorare con la possibilità di insegnare esercizi di contrazione del pavimento pelvico durante la tosse e prevenire l'IU, con la conoscenza della muscolatura del pavimento pelvico e della miglior postura per eseguire le tecniche di clearance bronchiale.

Nei casi più gravi, o quando le tecniche preventive non migliorano la problematica, sarà allora opportuno inviare la paziente ad un centro specialistico per una diagnosi approfondita ed un adeguato trattamento.

Il progetto del gruppo professionale fisioterapisti prevede di coinvolgere i centri FC italiani in uno studio di prevalenza del problema nella popolazione femminile FC italiana, e



prevede di inviare a tutti i Centri un database delle strutture specialistiche che si occupano della valutazione e del trattamento dell'IU, alle quali inviare i casi che richiedano una valutazione specialistica.

Rita Padoan, Annalisa Fogazzi, ASST Spedali Civili, Brescia

(rita.padoan@asst-spedalicivili.it)

(fibrosicisticabrescia@gmail.com)

Bibliografia essenziale

- Cornacchia M, Zenorini A, Perobelli S, Zanolla L, Mastella G, Braggion C. Prevalence of urinary incontinence in women with cystic fibrosis. *BJU Int.* 2001; 88:44-8
- Blackwell K, Malone PS, Denny A, Connett G, Maddison J. The prevalence of stress urinary incontinence in patients with cystic fibrosis: an under-recognized problem. *J Pediatr Urol.* 2005; 1:5-9
- Dodd ME, Langman H. Urinary incontinence in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2005; 98(Suppl 45):28-36
- Browne WJ, Wood CJ, Desai M, Weller PH. Urinary incontinence in 9-16 year olds with cystic fibrosis compared to other respiratory conditions and a normal group. *J Cyst Fibros.* 2009; 8:50-7
- Nankivell G, Caldwell P, Follett J. Urinary incontinence in adolescent females with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2010; 11:95-99
- Frayman KB, Kazmerski TM, Sawyer SM. A systematic review of the prevalence and impact of urinary incontinence in cystic fibrosis. *Respirology.* 2018; 23:46-54

Incontinenza urinaria femminile in fibrosi cistica

L'incontinenza urinaria (IU) femminile è spesso un argomento di scarso rilievo nell'ambito di una patologia cronica quale la Fibrosi Cistica: l'impatto prevalentemente polmonare della malattia fa passare il problema in secondo piano. Tuttavia l'IU, in particolare quella da sforzo, colpisce gran parte della popolazione femminile, dalle adolescenti alle donne con un forte impatto sulla vita di relazione, scuola/lavoro ed in generale sulla qualità di vita.

Ma dove è localizzata e a cosa serve la muscolatura del pavimento pelvico? Tali muscoli costituiscono una sorta di "amaca" sulla quale poggiano gli organi pelvici (fig.1). Avere un buon tono muscolare, come in qualsiasi altro distretto corporeo, è il presupposto fondamentale per la continenza: i muscoli del pavimento pelvico infatti, in condizione di riposo, tengono chiusa l'uretra garantendo la continenza. In presenza di ipotonia questo meccanismo si "inceppa" e si verifica la perdita di urina.

I ripetuti accessi tossivi, la fisioterapia, le prove di funzionalità respiratoria, la strenua attività fisica costituiscono la quotidianità nella vita di un paziente con Fibrosi Cistica, ma portano con il tempo a sovraccaricare i muscoli del pavimento pelvico provocandone l'indebolimento e la conseguente fuoriuscita di urina. A ciò si aggiunge la gravidanza, uno dei fattori predisponenti all'IU (ne soffrono sette donne su dieci).

Il primo punto, prima di parlare di riabilitazione, consiste

nel localizzare e percepire i movimenti del pavimento pelvico. A tal fine può essere d'aiuto mettersi seduti sul bordo di un tavolo o con un asciugamano arrotolato sotto il bacino (fig.2). Si noterà dunque che durante l'inspirazione, in cui il diaframma si abbassa, gli organi addominali sono spinti verso il basso ed il pavimento pelvico tende a poggiarsi sull'asciugamano; viceversa durante l'espiazione il diaframma ritorna verso l'alto riportando il pavimento pelvico nella sua posizione originaria. A tal fine può essere d'aiuto uno specchio per poter osservare i singoli movimenti muscolari. E' molto importante inoltre cercare di isolare il movimento, eliminando la contrazione dei muscoli glutei ed adduttori.

Imparare a conoscersi è il presupposto fondamentale per poter allenare la muscolatura perineale. Esercizi semplici possono essere eseguiti regolarmente cercando di "stringere come se si dovesse urinare" allenando:

- le fibre toniche (lente), che garantiscono la "tenuta" a riposo;
- le fibre fasiche (veloci), responsabili della "potenza" e fondamentali durante le situazioni di emergenza (per esempio la tosse).

Gli esercizi possono essere eseguiti in varie posizioni (seduti, in decubito laterale, in posizione quadrupeda, in piedi aumentando progressivamente il grado di difficoltà); inoltre il rinforzo dei trasversi dell'addome e degli obliqui e la corretta postura coadiuvano in maniera indiretta la contrazione del pavimento pelvico.

Lo step successivo è rendere automatico in modo graduale il movimento sia nei casi di aumento della pressione addominale (gli accessi di tosse o gli starnuti) sia durante gli episodi di "urgenza" (il bisogno impellente di urinare mentre si apre la porta di casa).

Inoltre semplici accorgimenti quotidiani possono aiutare a limitare il disturbo: oltre a mantenere un peso corporeo adeguato ed una sana igiene intima, sarebbe opportuna la riduzione dell'assunzione di caffè, cioccolato, Coca-Cola e alcolici che incrementano lo stimolo vescicale.

Per poter affrontare la problematica ed eseguire un percorso mirato esistono dei professionisti specializzati nel campo che, dopo un'attenta valutazione, guidano nella presa di consapevolezza e nell'allenamento specifico della muscolatura perineale con esercizi mirati ed il supporto di terapie strumentali, quali il biofeedback e l'elettrostimolazione, che aumentano l'efficacia dell'esercizio stesso.

E' importante dunque far emergere il problema e non minimizzarlo perché questo è il primo passo per poterlo risolvere. A questo proposito potete chiedere al personale del vostro centro di fornirvi i contatti dei professionisti dedicati alla riabilitazione del pavimento pelvico, presenti su tutto il territorio nazionale.

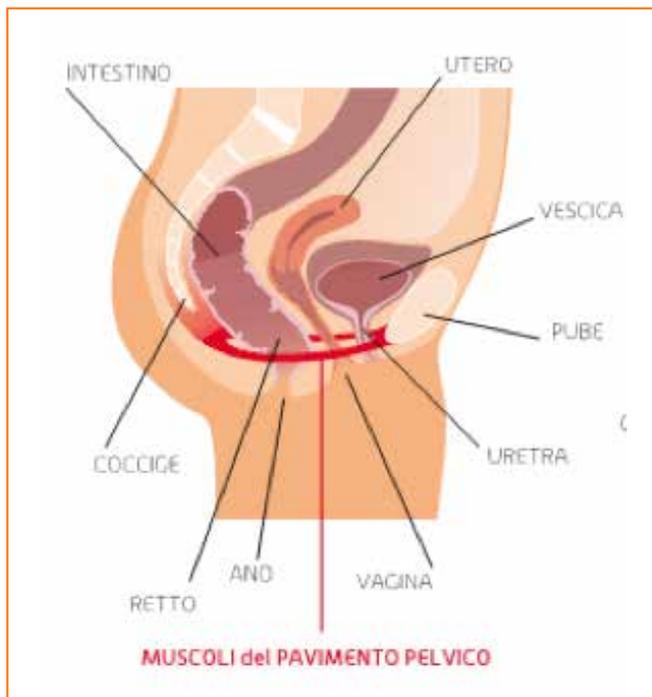


Figura 1 (Fonte AIFI – Associazione Italiana Fisioterapisti)

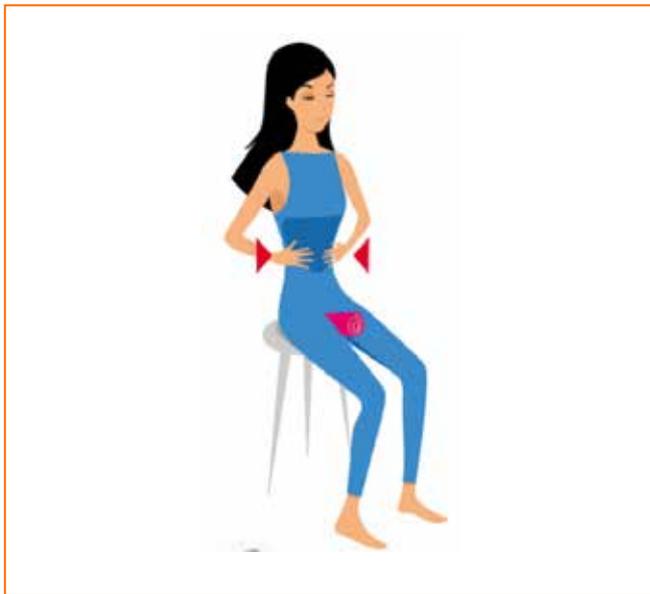


Figura 2 (Fonte AIFI – Associazione Italiana Fisioterapisti)

Mariangela Retucci, Centro Fibrosi Cistica Adulti, Milano
(mariangelaretucci@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

- Frayman KB, Kazmerski TM, Sawyer SM. A systematic review of the prevalence and impact of urinary incontinence in cystic fibrosis. *Respirology*. 2018 Jan;23(1):46-54. doi: 10.1111/resp.13125. Epub 2017 Jul 18.
- Nankivell G, Caldwell P, Follett J. Urinary incontinence in adolescent females with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010 Jun;11(2):95-9. doi: 10.1016/j.prrv.2010.01.005. Epub 2010 Mar 4.

- Cornacchia M, Zenorini M, Perobelli S, Zanolla L, Mastella G, Braggion C. Prevalence of urinary incontinence in women with cystic fibrosis. *BJU Int*. 2001 Jul;88(1):44-8.
- Tomezzoli S, Longhini B, Tartali C, Gaspari S, Salonini E, Tridello G, Castellani C. Urinary incontinence: a booklet as an informative tool for women with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51:481.
- Dodd ME, Langman H. Urinary incontinence in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2005; 98:28–36.

Stiamo assistendo a un invecchiamento della popolazione con Fibrosi Cistica, aspetto che per chi, come me, ha una formazione pediatrica, rappresenta un fattore non trascurabile di riflessione.

Come pediatra responsabile di un centro Fibrosi Cistica che si occupa dell'assistenza e della cura di bambini e adulti, in un momento iniziale la presa in carico dell'adulto FC è stata tutt'altro che priva di difficoltà. Pediatra è per definizione quel medico che si occupa del bambino sano e malato. Io invece, nell'esercizio della mia professione di medico FC, ho preso in carico anche l'adulto malato con quelle specificità che hanno sollecitato un approccio nuovo alla malattia.

Cominciamo dalla tipologia del rapporto medico-paziente che è tipicamente medico-genitore nel bambino, essenzialmente medico-paziente nell'adulto. Sicuramente per un pediatra è più naturale e anche più semplice, relazionarsi, anche solo in termini di comunicazione, con i genitori, come avviene in caso di pazienti pediatriche, che non con un paziente adulto e con tutto il vissuto che lo accompagna.

Passiamo ora a esaminare la maggiore complessità della patologia tipica del paziente FC adulto. Più spesso ci troviamo a gestire bambini con FC che nel complesso sono in buone condizioni di salute. La possibilità di diagnosi precoce e quindi anche la presa in carico più precoce, la maggiore attenzione riservata allo stato nutrizionale e allo sviluppo dei primi segni di compromissione della funzione polmonare, l'uso di protocolli di eradicazione della *Pseudomonas*, la disponibilità di nuovi presidi terapeutici, l'approccio sempre più spesso multidisciplinare alla malattia hanno contribuito a preservare il bambino dall'aggravamento del quadro clinico.

Diverso è invece l'approccio al paziente FC adulto che più spesso ha avuto la diagnosi in età tardiva, che al momento della diagnosi presentava già un quadro di denutrizione e una colonizzazione cronica da *Pseudomonas*, un paziente che ormai è autonomo nelle cure ed è in grado di valutare in piena autonomia le sue condizioni di salute, un paziente che spesso nel momento in cui pensa di costruire una famiglia sta assistendo al declino della sua funzione respiratoria e che nel timore che stia imboccando un punto di non ritorno vuole essere informato sulle nuove terapie sperimentali, o addirittura prende in considerazione l'opportunità di un trapianto. Non ultimo e non meno importante un paziente che deve trovare il modo di integrare i tempi legati alle cure con la frequenza all'università, gli impegni di lavori e anche, perché no, i tempi di svago e divertimento.

Questa malattia proprio perché evolutiva e complessa si arricchisce strada facendo di nuove problematiche e quest'aspetto genera spesso nel medico una sensazione d'inadeguatezza. Se la gestione dei quadri più frequenti come



la compromissione respiratoria, l'insufficienza pancreatica, etc., risulta ormai consolidata da linee guida, consensus, percorsi diagnostico-terapeutici condivisi dai centri FC, altri aspetti emergenti della malattia vanno ancora rafforzati. A questo riguardo desidero soffermarmi su alcuni aspetti assistenziali che sempre più spesso il medico FC incontra nella sua professione e che avrebbero bisogno di diventare prassi come la gestione della sessualità e della genitorialità, quella della nefrotossicità da farmaci e ultima ma non meno importante, quella relativa ai tumori. Ricordo ancora la risposta data al primo paziente adulto che durante una visita di controllo espresse il desiderio di diventare padre. Tergiversai. Non ricordavo neppure se in passato avevo mai affrontato con lui la problematica della fertilità. Avevo bisogno di raccogliere le idee, di trovare il modo più naturale e le parole più adeguate per far fronte a questa richiesta. Rimandai pertanto la discussione a un controllo successivo. Dovevo essere all'altezza del compito: informarlo in modo dettagliato ed esaustivo delle cause della sua sterilità, del perché i suoi spermatozoi rimanevano intrappolati nel testicolo, di quali tecniche microchirurgiche poteva disporre per il prelievo degli spermatozoi, delle tecniche di procreazione medicalmente assistita cui poteva ricorrere e dei centri specializzati in Italia cui poteva rivolgersi. Sicuramente l'argomento andava affrontato in un momento antecedente a quello in cui il paziente aveva deciso di mettere al mondo un figlio. Da qui l'esigenza di proporre l'elaborazione di linee guida, di protocolli, di consensus che accompagnano la tua formazione professionale e ti danno la consapevolezza che stai operando in modo corretto.

Sempre tornando alla complessità della patologia altra situazione d'inadeguatezza è scaturita dalla domanda: "dott. ssa ma tutti questi farmaci possono creare problemi ai miei reni?" Qui me la sono cavata un po' meglio e ho rassicurato il paziente rispondendogli che un controllo della funzionalità renale lo facevamo di frequente. E allora mi chiedo: ma con quale frequenza e in che modo? Qual è il marker ideale per monitorare il danno renale anche precoce da farmaci? A partire da quale età? Quali i pazienti maggiormente a rischio? E se già instaurato, quali presidi per evitare la sua progressione?. Anche in questo caso andrebbero elaborate procedure condivise e sarebbe utile intensificare gli studi in proposito.

Sappiamo poi che per i soggetti con FC il rischio assoluto di tumori rimane basso. Sembra non sia necessario uno screening sistematico. Ma va posta attenzione ai tumori del tratto digestivo, in particolare a quelli del colon (in minor misura a esofago, stomaco, vie biliari extraepatiche) e ai soggetti che presentano DIOS ricorrente o quadri d'infiammazione cronica dell'intestino. Che tipo di follow up e con che cadenza è indicata fare la colonscopia? E ancora, che prassi adottare per il rischio di tumori nel post-trapianto? Andrebbe fatta maggiore chiarezza.

E' evidente come negli ultimi decenni si sia progressivamente assistito a un cambiamento dei criteri utilizzati nel processo decisionale in campo medico, che nel passato era dominato soprattutto dall'opinione di esperti. Si è pertanto registrato in campo sanitario un'esplosione d'interesse per le linee guida, i protocolli, i percorsi diagnostico-terapeutici che guidano il medico nella decisione su quali siano le modalità assistenziali più appropriate in determinate situazioni cliniche e tendono a migliorare la qualità, l'appropriatezza

e il costo-efficacia degli interventi sanitari, nonché a fornire strumenti educativi. Ma è anche importante sottolineare che non sempre possono sostituire il giudizio clinico, poiché non riescono a essere talmente specifiche da poter essere applicate a qualsiasi situazione: la discrezione clinica rimane pertanto di fondamentale importanza nella loro applicazione.

Anna Maria Macchiaroli, Campobasso
(annamaria.macchiaroli@hotmail.com)



CENTRI A CONFRONTO

SCREENING E MONITORAGGIO DEL DIABETE

Riportiamo in questo numero i commenti sulle esperienze di 14 Centri o Servizi di Supporto (12, se consideriamo unico il Centro Pediatrico con il Centro Adulti), che hanno riportato in questa Rubrica il numero di curve da carico del glucosio (OGTT), eseguite annualmente nelle diverse fasce di età dal 2013 al 2015, il numero di soggetti in terapia insulinica e di questi ultimi il numero con almeno due consulenze/anno presso gli specialisti diabetologi nello stesso periodo di tempo. La Rubrica “Centri a confronto” ha riportato i dati ed i commenti dei Centri nei 3 numeri di Orizzonti FC del 2017 e nei primi due numeri del 2018. Questo confronto di dati è molto prezioso, perché ha richiesto a ciascun Centro di confrontarsi con quanto raccomandato dalle Linee Guida sul diabete in fibrosi cistica e perciò di fare una verifica della propria prassi organizzativa al fine di migliorarla in futuro. Il confronto è prezioso anche perché questi dati, a nostro avviso rilevanti, non sono riportati dal Registro Italiano e dal Registro Europeo.

La Rubrica “Centri a confronto” ha proposto ai Centri Fibrosi Cistica Italiani di registrare a quanti pazienti in follow up, suddivisi per fasce di età, era stata eseguita la curva da carico orale di Glucosio (OGTT) nel triennio 2013-2015 e se, nello stesso periodo di osservazione, i soggetti in insulino-terapia erano stati sottoposti ad almeno due consulenze diabetologiche all'anno. Nell'indagine era compresa anche la richiesta di fornire la percentuale di pazienti in insulino-terapia rispetto alla popolazione seguita di pari età, ma i risultati raccolti non hanno permesso di raggiungere una stima attendibile riferita a questo dato.

Le risposte ottenute dai 12 Centri che hanno dato seguito alla richiesta di informazioni, vanno lette alla luce delle seguenti note condivise nell'ambito della letteratura internazionale:

- L'associazione tra aumentata morbilità e mortalità della malattia di base e metabolismo glucidico alterato è da tempo affermata (Kerem E, 2013 - Bilodeau C, 2016).
- Anche gli stadi più precoci di evoluzione della complicanza metabolica sono stati riconosciuti da tempo (Rolon MA, 2001) come fattori di rischio importanti per la prognosi dei pazienti affetti.
- Al fine di una diagnosi precoce non sono considerati abbastanza sensibili né il valore di emoglobina glicosilata, né il monitoraggio della glicemia a digiuno (Bouddreaux V, 2016).
- Sebbene più recenti modalità diagnostiche, come il monitoraggio continuo della glicemia tramite holter glicemico (Taylor Cousar JL, 2016), potrebbero essere valide alternative alle metodiche diagnostiche tradizionali, le linee guida più recenti della Cystic Fibrosis Foundation USA continuano ad indicare che l'OGTT, secondo le modalità descritte anche in Orizzonti (1-2018), è l'esame diagnostico di scelta a partire dai 10 anni di età in tutti i pazienti FC. L'OGTT deve essere effettuata anche nei pazienti con sufficienza pancreatica, che, sebbene a minor rischio di sviluppare CFRD, hanno comunque un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di sviluppare la complicanza metabolica (Wooldridge JL, 2015).

Gli ultimi dati del Registro USA riferiti al 2017, riportano che in circa il 60% dei pazienti tra i 10 e i 17 anni e nel 32% dei pazienti con età ≥ 18 anni l'OGTT annuale era stata effettuata e che il dato complessivo di tutti i Centri USA si dimostrava in crescita negli ultimi 10 anni.

Nel 2015, nei 12 Centri che hanno aderito all'indagine, l'OGTT è stata effettuata mediamente nel 37% dei pazienti pediatrici (10-17 anni) e nel 32% nei pazienti ≥ 18 anni, rimanendo sostanzialmente invariata la percentuale nel corso dei tre anni indagati.

Va sottolineato però che le percentuali sono molto variabili tra Centro e Centro (0%-95% per i pazienti 10-17 anni e 0%-76% per i pazienti ≥ 18 anni) e che è evidente una tendenza ad effettuare meno OGTT nei pazienti di età superiore ai 40 anni, forse perché in questa fascia di età la percentuale dei pazienti sufficienti pancreatici aumenta.

Non sono confrontabili con la casistica USA i dati riferiti alla seconda parte dell'indagine. Dai dati italiani si evince che, nella quasi totalità dei casi di diabete conclamato i pazienti vengono seguiti con sufficiente attenzione per quanto riguarda l'evoluzione della patologia e la eventuale comparsa di complicanze ad essa associate. Di fatto, laddove non viene segnalato il rispetto della regola di due consulenze diabetologiche anno, viene affermata una competenza dei Medici del Centro tale da poter fornire al paziente le indicazioni necessarie.

Non sembra quindi che in Italia, almeno per quanto riguarda i Centri dei cui dati siamo a conoscenza, esista un problema di gestione del quadro di CFRD conclamato, pur se sarebbe utile, a questo riguardo, poter disporre dei valori di Hb glicosilata



dei singoli pazienti, al fine di poter affermare che in Italia CFRD è ben gestito.

Più critica sembra invece la situazione italiana, riguardo la procedura diagnostica di CFRD, soprattutto nei confronti degli stadi precoci di malattia, che possono essere tempestivamente diagnosticati e gestiti solo grazie ad una attenta aderenza all'esecuzione di OGTT. Va quindi sottolineato che, anche se, come alcuni Centri hanno segnalato, questa procedura diagnostica non è di facile esecuzione e impone sforzi organizzativi non di poco conto, essa è a tutt'oggi irrinunciabile.

Complessivamente, lo spaccato italiano dimostra margini di miglioramento e questa indagine può essere un punto prezioso di partenza. Come è stato affermato da un Responsabile di un Centro, e a queste parole chi scrive si associa, queste revisioni a posteriori del lavoro fatto sono preziose per confrontare la teoria con la pratica e capire che, anche se si è perfettamente convinti della necessità di mettere in atto determinate procedure, non sempre questo avviene. "Fare i conti in casa propria" è stato di fatto molto utile e ha permesso, in questo caso, di aggiornare la gestione della complicanza metabolica in FC, che tanta parte sembra avere nell'evoluzione della malattia di base.

Laura Minicucci, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Liguria, Genova
(lauraminicucci@gaslini.org)

Premesse e fisiopatologia:

Il diabete correlato alla Fibrosi Cistica (Cystic Fibrosis Related Diabetes: CFRD) è una delle complicanze più comuni della Fibrosi Cistica (FC). La presenza di CFRD peggiora notevolmente la prognosi, aumenta la mortalità e aggrava il decorso clinico della FC compromettendo parametri nutrizionali e funzionalità polmonare, ed aumentando il numero di riacutizzazioni respiratorie. L'insorgenza del CFRD è spesso insidiosa: infatti, sia la glicemia a digiuno, sia il valore dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) non sono dei buoni test di screening in quanto spesso la glicemia è normale a digiuno ed alterata dopo i pasti; mentre l'HbA1c difficilmente aumenta nel diabete, tranne quando l'esordio non è recente, a causa dell'elevato turn over dei globuli rossi in questi pazienti.

La diagnosi di CFRD viene effettuata attraverso il carico orale di glucosio (OGTT), indicato annualmente a tutti i soggetti di età superiore ai 10 anni, ed in condizioni di "basal health" (assenza di acuzie respiratoria e/o terapia con steroide) (1). Le società scientifiche suggeriscono di fare lo screening, mediante OGTT, anche durante la riacutizzazione respiratoria, mediante monitoraggio delle glicemie a digiuno e post prandiali per almeno 48 ore, prima della gravidanza e dopo il parto, prima e dopo il trapianto (1, 2). Il sistema di monitoraggio glicemico in continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring System: CGMS) non è uno strumento validato per la diagnosi di diabete, tuttavia è utile nell'individuare le escursioni glicemiche soprattutto post prandiali ed intermittenti. Esso è riconosciuto come utile, ed è validato come uso, in quanto guida efficace nei bambini ed adolescenti affetti da CFRD in trattamento insulinico (1, 3).

In ogni caso, lo spettro delle alterazioni glicometaboliche è estremamente eterogeneo e vi si identificano le seguenti categorie di alterato metabolismo glicidico:

- CFRD Fasting Hyperglicemia (CFRD-FH): glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/L);
- CFRD Non Fasting Hyperglicemia (CFRD-nonFH): assenza di iperglicemia a digiuno (vedi sopra), ma con glicemia ≥ 200 mg/dl (>11.1 mmol/L) dopo 120 min di un test da carico orale di glucosio (OGTT).
- Impaired Glucose Tolerance (IGT): glicemia dopo 120 min di un OGTT compresa tra 140 e 199 mg/dl (7.7 e 11.1 mmol/L);
- Indeterminate (INDET): pazienti classificati come normotolleranti (NGT), ossia con glicemia a digiuno < 126 mg/dL (< 7 mmol/L) e dopo 120 min dell'OGTT < 200 mg/dL (< 11.1 mmol/L), ma che presentano ai tempi intermedi T30 o T60 o T90min di un OGTT una glicemia ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L).

Un'altra categoria di pazienti affetti da CFRD è quella in cui il diabete è intermittente, ossia ricorrente o durante i trattamenti con steroide, o durante le esacerbazioni respiratorie; ma reversibile al di fuori di queste condizioni.

L'insorgenza del CFRD non è altro che lo step finale della compromissione della funzione endocrina pancreatica, probabilmente già inficiata anni prima, come dimostrato in lavori in cui soggetti affetti da FC con insufficienza pancreatica, mostrano ai tempi intermedi dell'OGTT alterazioni precoci del metabolismo glicidico e livelli più bassi di insulina e peptide C (4). Infatti, i parametri clinici di questi pazienti iniziano a deteriorarsi già dai 2 ai 4 anni prima l'insorgenza del CFRD (5). Questo induce a pensare che alterazioni precoci del metabolismo glicidico possono impattare sulla prognosi clinica di questi pazienti. In uno studio del 2007 si dimostrava che già ad una soglia glicemica > 144 mg/dL era presente glucosio nell'85% delle secrezioni bronchiali dei pazienti (6). Infatti, ci sono lavori che dimostrano in pazienti affetti da FC e NGT, e che mostrano valori glicemici > 140 mg/dL al CGM (Continuous glucose monitoring) per oltre il 4.5% del tempo di registrazione, più basso FEV1 e peso rispetto a quelli che non presentavano tali escursioni glicemiche (7). Queste evidenze scientifiche hanno indotto a cercare di individuare il disordine glicometabolico quando è precoce, e non quando è divenuto diabete franco.

L'insieme delle alterazioni glicometaboliche precoci della FC vengono identificate dalla letteratura come Abnormal Glucose Tolerance (AGT). Le alterazioni AGT sono presenti in bambini affetti da FC anche di età inferiore a 10 anni, con prevalenza non trascurabile (8). Nel nostro lavoro del 2009 dimostravamo che dopo 12 mesi di terapia con analogo lento Glargine, il trattamento di tutti i soggetti, compresi alcuni di età < 10 anni, che mostravano delle alterazioni glicometaboliche (CFRD-FH, CFRD-nonFH, INDET e AGT ≥ 140 , ossia NGT con glicemia ai tempi T30, T60, T90 ≥ 140 mg/dL e ≤ 200 mg/dL), otteneva un incremento dell'indice di massa corporea e del FEV1, ed una riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie (9).

Le recenti linee guida dell'ISPAD riconoscono l'insulina come unica terapia per trattare il CFRD, in particolare indicano la terapia con analogo ultrarapido ed analogo lento o con microinfusore per i pazienti con CFRD-FH; e la terapia con solo analogo rapido per i pazienti CFRD-nonFH per controllare i picchi glicemici post-prandiali. Tuttavia, le stesse linee guida prevedono il trattamento anche con solo analogo lento dei pazienti CFRD-nonFH, che non assumono grandi quantità di carboidrati ai pasti, questo perché riconoscono nell'analogo lento una terapia efficace a controllare la perdita di peso per il suo effetto anabolizzante. Data la stretta relazione tra parametri nutrizionali e sopravvivenza in FC, l'obiettivo terapeutico indicato è quello di spingere la terapia insulinica tanto quanto il paziente con CFRD la può tollerare (1).

Evidenze recenti hanno dimostrato, inoltre, che l'iperglicemia altera sia l'immunità innata che la funzione neutrofilica in corso di infezioni, questo a sottolineare che il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti affetti da FC potrebbe contribuire a migliorare la risposta alle infezioni (10). Ad oggi, tuttavia, non abbiamo evidenze sufficientemente stringenti che impongano di trattare il prediabete in FC.

Indagine dei Centri Italiani che hanno in cura pazienti affetti da FC:

L'indagine conoscitiva, eseguita presso 12 Centri Italiani di riferimento per la cura della Fibrosi Cistica, adulti e pediatrici, e riportata nei numeri del 2017 e del 2018 di Orizzonti FC, prevedeva la raccolta dei seguenti dati per ciascuno degli anni 2013-2014 e 2015:

- numero di OGTT eseguiti nei soggetti di età superiore ai 10 anni, che non erano in terapia insulinica, sia con sufficienza che insufficienza pancreatica, differenziati per fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, ≥ 40 anni;
- numero di soggetti in cui l'OGTT era richiesto;
- percentuale di pazienti in cui l'OGTT era stato eseguito;
- numero di soggetti in insulino-terapia;
- numero di soggetti in insulino-terapia, con almeno due consulenze specialistiche diabetologiche per anno.

Ai Centri veniva inoltre chiesto di indicare se i pazienti fossero stati seguiti da un team di diabetologi, quali accertamenti venivano eseguiti per il monitoraggio della nefropatia diabetica e di scrivere un commento sul confronto dei dati del proprio centro rispetto a quanto riportato dal Registro Nord Americano (2014/2015).

La raccolta dei dati è sintetizzata in tabella.

Fasce di età (anni)	OGTT*						Soggetti in insulino-terapia			Soggetti in insulino-terapia con almeno 2 consulenze diabetologiche/anno		
	Soggetti nei quali deve essere eseguito-to			Soggetti nei quali è stato effettivamente eseguito								
	N°			N° (%)§			N°			N°(%)#		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013 ^a	2014	2015
10 – 17	536	553	611	226 (42)	248 (45)	267 (44)	53	53	50	47 (87)	49 (92)	44 (88)
18 – 29	599	613	665	235 (39)	225 (37)	272 (41)	141	145	156	86 (61)	92 (63)	105 (67)
30 – 39	338	349	374	123 (36)	109 (31)	136 (36)	134	130	121	57 (42)	67 (51)	64 (53)
≥ 40	276	304	338	97 (35)	100 (33)	129 (38)	120	141	150	43 (36)	54 (38)	52 (35)

*: curva da carico orale di glucosio; §: numero dei soggetti che ha eseguito OGTT e percentuale (in parentesi); #: numero dei soggetti in insulino-terapia e percentuale (in parentesi)

Dall'analisi emergono i seguenti dati:

- La percentuale di soggetti che fa OGTT si riduce con l'aumentare dell'età e rimane pressoché invariata per ciascuna fascia d'età dal 2013 al 2015. L'OGTT viene eseguito in meno della metà dei pazienti pediatrici e in un terzo degli

adulti per cui è indicato. La difficoltà ad eseguirlo è legata alla scarsa tolleranza da parte dei pazienti, ed è un problema diffuso tra i vari Centri, infatti anche i dati nordamericani mostrano di poco superiore la copertura di tale test nella popolazione dei minorenni. La minore aderenza all'esecuzione del test negli adulti potrebbe essere legata da un lato, al "fisiologico" calo di aderenza alle terapie e ai controlli, che si osserva con l'aumentare dell'età, al progressivo ridursi della presenza genitoriale e al deterioramento clinico che aumenta la difficoltà a programmare il test (aumento delle esacerbazioni, aumento dell'uso degli steroidi); dall'altro, alla scelta di molti adulti di essere seguiti nei Centri Anti Diabete territoriali. Tale dato è confermato dal minore numero di consulenze diabetologiche eseguite negli adulti rispetto ai soggetti pediatrici.

2. Il numero di soggetti in terapia insulinica rappresenta un quarto dei soggetti pediatrici sottoposti a screening con OGTT, a sottolineare che la prevalenza delle alterazioni glicometaboliche individuate dall'OGTT necessitanti il trattamento è elevata. *Tale numero in età adulta va ben oltre il numero di soggetti sottoposti a screening, probabilmente perché la terapia insulinica viene iniziata quando il diabete è già clinicamente palese.* Sarebbe stato molto utile conoscere con precisione quale fosse l'alterazione glico-metabolica al momento dell'inizio della terapia.
3. Da alcuni commenti si evince che la diagnosi di diabete viene eseguita mediante alterata glicemia a digiuno ed alterata emoglobina glicosilata, quindi, quando il diabete è già esordito in modo franco. È noto, infatti, che l'HbA1c non è indicata come test di screening perché non sempre alterata nel CFRD e, come la glicemia a digiuno, si altera nel diabete conclamato o comunque di non recente insorgenza.

La raccolta di questi dati presso ben 12 centri italiani, sottolinea la volontà dei medici che hanno in cura i pazienti con FC a non ignorare il problema della comorbidità CFRD. Diagnosticare e trattare tale comorbidità rappresenta un problema serio in una categoria di pazienti così delicata e ne rende più complessa la gestione. È auspicabile che l'arrivo di nuovi CGMS, di cui uno approvato per decisioni terapeutiche, quindi molto affidabile sulla determinazione della glicemia, possa cambiare le indicazioni alla modalità dello screening che, ad oggi, rimane da effettuare con un test poco digerito dai pazienti come l'OGTT, che tra l'altro esplora le prestazioni glicometaboliche in condizioni di stimolo. Sarebbe quindi molto più fisiologico avere dati dalla percentuale di ore che il paziente trascorre in iperglicemia mediante CGMS.

L'interazione tra i diabetologi e i medici che si occupano di FC, nei centri dove tale gestione è condivisa, può rappresentare un miglioramento della "Care" di questi pazienti. Un problema aperto da segnalare è la carenza di consulenti diabetologi dedicati. La terapia insulinica è indicata solo nei pazienti con CFRD, ma può migliorare i parametri clinici dei pazienti con alterazioni glicemiche precoci AGT: questo tuttavia va dimostrato con studi che ne validino l'utilizzo.

Le sfide future restano: stabilire la necessità dello screening ad un'età < 10 anni e stabilire il timing del trattamento insulinico.

Enza Mozzillo, Valentina Fattorusso, Adriana Franzese - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università Federico II, Napoli
(mozzilloenza@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl27):64-74 (doi: 10.1111/pepi.12732)
2. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33(12):2697-708 (doi: 10.2337/dc10-1768)
3. O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:1020-1022
4. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, Hadjiliadis D, Kubrak C, Rosenfeld NK, Nyirjesy SC, Peleckis AJ, Malik S, Stefanovski D, Cuchel M, Rubenstein RC, Kelly A, Rickels MR. Reduced β -Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes* 2017; 66(1):134-144 (doi: 10.2337/db16-0394) Epub 2016 Aug 5
5. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, Czernichow P, Polak M. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90(8):860-7
6. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 6:101-9
7. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, Katz T, Verge CF. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* 2010; 33(2):221-6 (doi: 10.2337/dc09-1492) Epub 2009 Nov 12.
8. Mozzillo E, Raia V, Fattorusso V, Falco M, Sepe A, De Gregorio F, Nugnes R, Valerio G, Franzese A. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35(11):e78 (doi: 10.2337/dc12-0459)
9. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G, Ferri P, Raia V. 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(3):162-7 (doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x) Epub 2009 Jan 14
10. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci* 2016; 351(2):201-11 (doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011)



SAPER FARE

a cura di: S. Volpi

Riportiamo una traduzione ed adattamento di una procedura (Standard Operating Procedure – SOP), prodotta dal Comitato di Standardizzazione del Clinical Trial Network (CTN) dell'European Cystic Fibrosis Society nel giugno 2012 e redatta da Bert Arets e Paul Aurora. Il testo della procedura è stato semplificato per un uso routinario nei Centri italiani e perciò non solo limitato alla ricerca clinica multicentrica realizzata dai Centri del CTN.

LA SPIROMETRIA IN ETÀ' PRESCOLARE

SCOPO

Consentire di eseguire la spirometria in un modo riproducibile e standardizzato. Questa procedura si applica ai bambini di età prescolare, che per questa procedura viene considerata quella compresa tra i 3 e i 6 anni.

DEFINIZIONI E RIFERIMENTI

Tutte le definizioni dei termini per la spirometria sono in accordo all'ATS/ERS Statement del 2007 sui test di funzione polmonare in età prescolare. Questo documento ha i seguenti riferimenti bibliografici: *Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:1304-1345.*

PROCEDURA

Strumentazione e consumabili

La strumentazione deve fare riferimento alle specifiche indicate da ATS/ERS. E' richiesto che la curva flusso-volume sia riportata in tempo reale con la possibilità di visualizzare anche il tracciato volume-tempo.

I seguenti indici devono essere indicati per ogni misura eseguita e prima della successiva: FVC, FEV in t secondi (FEV_t), il volume di estrapolazione retrograda (VBE), e il punto al quale il flusso termina, presentato come proporzione del picco del flusso espiratorio (PEF), la durata dell'inspirazione forzata ed il valore del PEF.

Possono essere utilizzati incentivi interattivi computerizzati per incoraggiare l'esecuzione della manovra ma questi non sono indispensabili. Se si utilizzano incentivi, occorre utilizzare un incentivo di volume o sia di flusso che di volume durante la registrazione della manovra.

Calibrazione

La calibrazione deve essere eseguita prima di ogni sessione di misure. I dati della calibrazione, della verifica della strumentazione, delle modalità di disinfezione e delle riparazioni devono essere riportati su un Libro dello Strumento o conservati su un computer.

Controllo-prevenzione delle infezioni

L'esecutore della spirometria deve verificare la necessità particolare di precauzioni da prendere per i singoli bambini a cui effettuare la misura. Deve indossare il camice monouso nel caso di accesso ad una stanza di visita o di degenza. Disinfettare le mani con gel alcoolico prima e dopo il contatto con ogni paziente. Boccaglio e filtro devono essere monouso. I componenti della strumentazione distali al filtro-boccaglio devono essere disinfettati nella zona dove lo strumento si impugna ad ogni misura mentre il sistema di misura deve essere disinfettato settimanalmente secondo le procedure raccomandate localmente. La spirometria deve essere eseguita in una sola stanza o, preferibilmente, con uno strumento fisso in ogni stanza di visita o nella stanza di degenza.

Operazioni preliminari

Deve essere consentita la presenza dei genitori. Ad ogni sessione occorre misurare l'umidità e la temperatura dell'ambiente, cercando di mantenerle con sistemi di condizionamento possibilmente costanti tra le sessioni successive e durante l'anno.

Assicurarsi che l'inalazione di un broncodilatatore short-acting sia avvenuta 6-8 ore prima, mentre quella di un broncodilatatore long-acting almeno 12 ore prima.

La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo l'esecuzione della spirometria, lasciando almeno 30 minuti tra il termine della



sessione di fisioterapia e la spirometria.

Il peso e la statura dovrebbero essere misurati il giorno stesso dell'esecuzione della spirometria.

Valutazione clinica e familiarizzazione con le manovre

Prima dell'esecuzione della spirometria è importante verificare la condizione clinica attuale, in particolare la distanza da una precedente esacerbazione e l'assenza di sintomi attuali evocativi di esacerbazione respiratoria. Nel caso di sintomi attuali o molto recenti (entro 2 settimane) conviene posticipare la misura, nel caso si desideri che questa sia eseguita in condizioni cliniche stabili. Conviene indagare la terapia in corso e le eventuali recenti variazioni nella terapia quotidiana.

L'interazione tra il bambino e chi esegue la misura è essenziale. E' importante spiegare bene lo scopo e le modalità di esecuzione delle manovre richieste. Far familiarizzare il bambino con lo strumento, il boccaglio, lo stringinaso e le manovre da eseguire.

Far eseguire al bambino la disinfezione delle mani con gel alcolico.

Dettagli della misura

La spirometria deve essere eseguita in posizione seduta. La manovra da eseguire è quella di FVC, con una inspirazione rapida e massima ed una espirazione rapida e veloce.

Occorre ispezionare la curva flusso-volume e volume-tempo per ogni tentativo. La manovra viene accettata se è visualizzabile il rapido raggiungimento di un PEF ed una successiva riduzione progressiva e lineare del flusso, senza colpi di tosse o chiusura della glottide.

Nel caso il flusso si riduca a zero dopo circa un 10% del PEF, la misura va considerata con fine precoce e può essere utilizzata solo per la misura di FEV_1 ma non per la misura di FVC o dei flussi a diverse percentuali di FVC.

Dopo che sono state ottenute almeno 3 curve flusso-volume accettabili (PEF visibile e raggiunto rapidamente e riduzione del flusso espiratorio graduale e senza oscillazioni in rapporto a tosse o chiusura della glottide – avvio rapido della curva con $VBE < 5\%$ di CVF e raggiungimento di un plateau al termine della manovra nel tracciato volume-tempo nel caso si ottenga anche una misura di FVC) occorre che almeno un secondo valore di FEV_1 e FVC sia inferiore di meno del 10% o di 100 mL rispetto ai rispettivi valori maggiori.

Riportare il valore maggiore di FEV_1 e, se possibile, di FVC. Occorre nei primi tentativi ottenere anche solo una accettabile misura di FEV_1 e solo successivamente, dopo ripetuti tentativi, la misura di FVC e dei flussi derivati, avendo cura di addestrare la manovra di riempimento e di svuotamento completi e massimi. Nelle prime prove si può anche limitarsi ad ottenere un paio di curve accettabili, con un tempo espiratorio di poco superiore ad 1 secondo per ottenere una misura di FEV_1 , indicando se sono stati raggiunti o meno i criteri di riproducibilità. Riportare il numero di manovre accettabili, se sono stati ottenuti i criteri di riproducibilità, la durata dell'espirazione forzata.

Se si registra un valore di FVC e di FEF_{25-75} occorre valutare questo secondo parametro ed i parametri di flusso a fisse percentuali di FVC (75, 50 e 25%) nella manovra accettabile con la somma maggiore di FEV_1 e FVC.

Referto della spirometria

Occorre riportare la data e l'orario di esecuzione della spirometria, la data di nascita, sesso, il peso e la statura del bambino. Inoltre, come già indicato, occorre riportare il numero delle manovre accettabili, se almeno due manovre accettabili sono riproducibili; inoltre, i valori assoluti in L di FEV_1 e FVC e in L/s di PEF, FEF_{25-75} , FEF_{75} , FEF_{50} , FEF_{25} ed i rispettivi valori in % predetto, il VBE e la durata dell'espirazione forzata di ogni manovra considerata accettabile. Il referto deve riportare inoltre la temperatura e l'umidità dell'ambiente, i valori normali considerati per esprimere la percentuale dei valori misurati, la postura in cui sono state eseguite le manovre, il nome di chi ha eseguito il test.

E' essenziale che il referto riporti inoltre il tracciato flusso-volume e volume-tempo della manovra migliore, con somma maggiore di FVC e FEV_1 .

CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

Caso clinico n° 30: troppe diagnosi per un solo paziente?

Giunge alla nostra attenzione un uomo coniugato di 65 anni, padre di una figlia in riferita buona salute, con una recente diagnosi istologica di polmonite organizzativa (OP) in paziente con quadro clinico radiologico di addensamento polmonare al lobo superiore destro e comparsa di noduli polmonari bilaterali presenti alle TC torace di possibile natura fungina (vedi figura 1).

Si tratta di ex-fumatore, iperteso in terapia con nebivololo, sinusopatia cronica. Nei 12 mesi precedenti la nostra valutazione, eseguiva una TC torace, con riscontro di addensamento polmonare al campo medio di destra, per cui assumeva diverse linee di terapia antibiotica, con apparente temporaneo beneficio sui sintomi. Ripetuti isolamenti microbiologici di *Staphylococcus aureus* da tampone nasale e coltura escreato. Prove spirometriche e DLCO nella norma (FEV-1 = 112% predetto).

A seguito delle infezioni respiratorie recidivanti e della comparsa di nuovi infiltrati polmonari alla TC torace, veniva eseguito un lavaggio broncoalveolare con biopsia transbronchiale. In tale occasione veniva posta diagnosi di OP e, sulla base della storia clinica, degli esami radiologici e microbiologici (riscontro di aumentati valori di galattomannano su BAL [1.5 ODI]) veniva indagata una possibile infezione da *Aspergillus*, esclusa in un secondo tempo dopo aver effettuato PCR panfungina su pezzo istologico e sierologia IgG per *Aspergillus fumigatus*. IgE totali e specifiche per *Aspergillus fumigatus* nella norma.

Veniva quindi iniziata terapia con prednisone 1 mg/kg/die con programma di tapering e si assisteva a parziale beneficio clinico/radiologico dell'addensamento polmonare in questione. Dopo circa 3 mesi dall'inizio della terapia steroidea nuova recidiva di infezione delle basse vie respiratorie senza risoluzione delle lesioni polmonari. Durante valutazione otorinolaringoiatrica veniva posta indicazione a intervento chirurgico per sinusite cronica associata a sindrome 'rinobronchiale'. Dopo un mese dall'intervento si assisteva a recidiva di malattia con indicazione a reintervento chirurgico. Agli esami microbiologici di controllo si confermava la presenza di *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (infezione cronica) e isolamento unico di *Pseudomonas fluorescens*. Ad integrazione anamnestica approfondita (ma tardiva) il paziente ci riferiva di aver adottato la propria figlia per infertilità (CBAVD). Veniva infine effettuato test del sudore (Cl⁻ 84 mmol/L) e test genetico per Fibrosi Cistica (F508del, 5T).



Figura 1

Quesito clinico: *Alla luce dei dati a disposizione è corretto inquadrare questo soggetto con la diagnosi di fibrosi cistica?*

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. L'assenza di bronchiectasie, una sinusite e l'infertilità fanno deporre per una patologia CFTR-correlata. Non conosciamo i valori di riferimento del cloro sudorale dopo i 60 anni: al di là del valore di cloro sudorale e della diagnosi genetica i dati clinici depongono per la diagnosi indicata e non per la fibrosi cistica.

2. Un solo valore di cloro sudorale all'età di 65 anni, seppur nel range patologico, non può essere conclusivo. Se si ripetono i test del sudore è probabile trovare un range di valori del cloro piuttosto ampio (dal range dubbio a quello patologico). Anche il test genetico andrebbe completato con l'identificazione del TG e possibilmente il test genetico nei genitori per conoscere quale associazione T/TG è in trans con F508del. I dati clinici depongono più per una diagnosi di patologia CFTR-correlata.
3. Se in trans a F508del vi fosse una mutazione 5T/12TG o 5T/13TG, che avrebbe il significato di variante a carattere clinico variabile, bisognerebbe concludere per una fibrosi cistica, considerato il valore del cloro sudorale. Alcune di queste associazioni di mutazioni si identificano anche con lo screening neonatale, spesso con un cloro sudorale che aumenta con l'età ed assenza di sintomi in età infantile. Queste forme potrebbero in età avanzata e maggiore di 60 anni essere come questa descritta, che nella prima parte della vita si è caratterizzata solo per la CBAVD. Anche queste forme fanno parte dello spettro fenotipico della FC, probabilmente in rapporto alla presenza di una quota di proteina CFTR intermedia tra quella dei pazienti FC con sufficienza pancreatica ed i portatori sani.
4. Siamo in un contesto clinico e diagnostico tra patologia CFTR-associata e FC: forse questa distinzione è destinata a scomparire per questa tipologia di pazienti e diventare FC pur con una espressione fenotipica molto lieve e limitata alla rinosinusite, infertilità ed infezioni respiratorie ricorrenti anche con infiltrati lobari o segmentari.
5. Non ci sono i dati per una aspergillosi polmonare sia allergica che per una "bronchite" da *Aspergillo fumigatus*. Il quadro TAC, seppur inusuale ed in assenza di bronchiectasie potrebbe essere in rapporto alla FC. OP rappresenta una di quelle diagnosi anatomiche e non eziologiche, tra cui anche la FC potrebbe esserne causa in un contesto clinico simile con infezioni respiratorie recidivanti.
6. La risposta descritta alla terapia steroidea, anche se è stata eseguita sicuramente ripetuta terapia antibiotica, depone più per una polmonite organizzativa che avviene in un soggetto con patologia CFTR-correlata. Non è possibile fare una diagnosi di ABPA.

Emanuele Delfino, Giovanni Sarteschi - Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Policlinico San Martino, Genova
emanuele.delfino@hsanmartino.it

Riferimenti Bibliografici:

- Farrell PM, et al. *J Pediatr.* 2017; 181S:S4-S15. *Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation.*
- Travis WD, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.*
- Tomashefski JF Jr, et al. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(5):522-30. *The pathologic characteristics of interstitial pneumonia cystic fibrosis. A retrospective autopsy study.*
- Sosnay PR, et al. *J Pediatr.* 2017;181S:S52-S57. *Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations.*

ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

Broncolavaggio terapeutico con rhDNase: due casi

Caso 1

Maschio di 36 anni (F580del/R553X); colonizzazione cronica delle vie aeree da *Pseudomonas aeruginosa*. Negli ultimi mesi, decadimento della funzionalità respiratoria e peggioramento della tosse e della dispnea. La radiografia del torace dimostrava, rispetto ai controlli precedenti, un aumento delle aree di addensamento parenchimale in campo polmonare medio a destra e in regione intercleido-ilare bilaterale (Figura 1a). Un mese dopo l'esecuzione di un BAL terapeutico con somministrazione di Dornase alfa, il nuovo controllo radiologico mostrava un miglioramento della ventilazione nelle aree precedentemente coinvolte con contestuale miglioramento della sintomatologia respiratoria (Figura 1b).

Caso 2

Donna di 28 anni (F508del/F508del) con recente decadimento della funzionalità respiratoria ed aumento dei sintomi. All'imaging del torace riscontro di addensamento persistente in sede intercleidoilare destra (Figura 2a). Sottoposta a BAL terapeutico, la paziente ha presentato un miglioramento della sintomatologia respiratoria e la radiografia del torace ha evidenziato un miglioramento della ventilazione polmonare (Figura 2b).

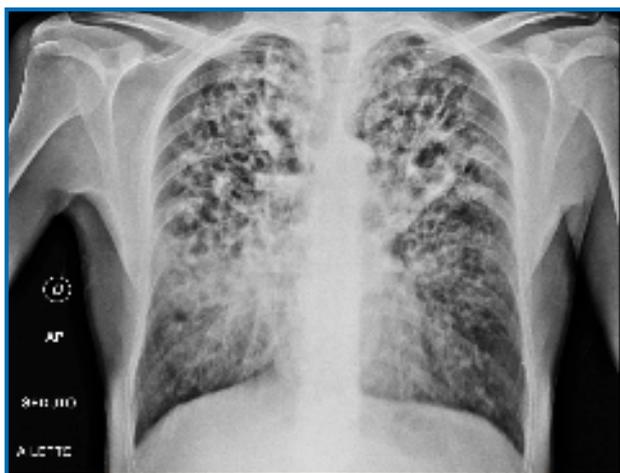


Figura 1 a – Prima del BAL la radiografia del torace mostrava un addensamento in campo medio dx ed in regione intercleido-ilare bilaterale.



Figura 1 b – La radiografia del torace un mese dopo l'esecuzione del BAL con rhDNase, mostra parziale detersione nelle sedi appesantite.



Figura 2 a – Bronchiectasie con ispessimento parietale maggiormente rappresentate a dx, specie a sede inter-cleidoilare dx, dove si apprezzano strie radioopache.



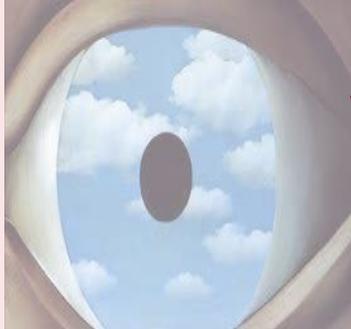
Figura 2 b – Radiogramma a distanza di 2 mesi dal BAL terapeutico con RhDNase.

Il Broncolavaggio Alveolare (BAL) può avere un ruolo terapeutico in alcune patologie polmonari. Bambini o adulti con atelettasia persistente o massiva di parte del polmone dovuta alla formazione di tappi di muco, possono essere sottoposti efficacemente a tale procedura che prevede l'aspirazione completa di tutte le secrezioni mucose e l'instillazione di sostanze come l'acetilcisteina, antibiotici, il dornase alfa o il surfactante. Sono pochi gli studi prospettici randomizzati controllati che hanno valutato gli effetti della broncoscopia con instillazione di soluzione salina o farmaci come la DNasi umana ricombinante (rhDNase) in pazienti FC con atelettasia lobare [1-3].

Giuseppe Fabio Parisi, Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Catania
(giuseppeparisi88@hotmail.it)

Riferimenti bibliografici

1. Shah PL, Scott SF, Hodson ME. Lobar atelectasis and treatment with recombinant human DNase. *Respir Med* 1994; 88:313-315
2. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, Mahony MO, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:383-388
3. McLaughlin AM, McGrath E, Barry R, Egan JJ and Gallagher CG. Treatment of lobar atelectasis with bronchoscopically administered recombinant human deoxyribonuclease in cystic fibrosis? *The Clinical Respiratory Journal* 2008; 2:123-126



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: trial clinici e screening dei pazienti

Introduzione

Nel presente numero di Orizzonti, attraverso le narrazioni dei curanti di un Centro FC, proponiamo una riflessione su alcuni specifici aspetti della sperimentazione farmacologica. Vista la complessità e la vastità del tema, l'analisi etica potrebbe essere estesa in molteplici direzioni, ma si è ritenuto opportuno limitarla alla non sempre facile "scelta" dei soggetti arruolabili in un RTC.

Inoltre, nell'intento di fornire un quadro più generale di riferimento, abbiamo ricostruito il dibattito apertosi intorno ad alcune criticità etiche, anche in seguito alla recente entrata in vigore del nuovo Regolamento europeo.

Quesito: Nel caso in cui ad un Centro FC, a fronte di numerosi soggetti eleggibili, è richiesto dal protocollo di ricerca un'inclusione limitata a poche unità, quali criteri possono "ragionevolmente" guidare gli sperimentatori?

Il nostro Centro di Fibrosi Cistica è stato scelto, assieme ad altri 6, per un trial clinico finalizzato a dimostrare l'efficacia e la sicurezza di una nuova combinazione di due correttori ed un potenziatore di canali del cloro, per pazienti eterozigoti per la mutazione del gene CFTR F508del.

Il trial multicentrico, della durata di sei mesi, randomizzato, in doppio cieco, prevede che ogni Centro partecipante arruoli due pazienti nella fase di arruolamento garantito ed un terzo nella fase di arruolamento competitivo: due pazienti quindi saranno inclusi con certezza, mentre il terzo solo sulla base di una tempistica competitiva internazionale (Centri FC in Europa e negli USA). Per l'arruolamento è inoltre richiesto che la seconda mutazione sia caratterizzata da una "funzione minima" della proteina, come nel caso della mutazione F508del.

Sulla base dei criteri di inclusione e di esclusione, nel nostro Centro, così come negli altri, i pazienti potenzialmente eleggibili sono risultati numerosi; dovendo però sceglierne solo tre, ci siamo confrontati su quali potessero essere i criteri più adeguati per compiere una tale difficile selezione.

Si è avviata così tra noi una discussione, da cui sono emerse posizioni disomogenee. L'idea iniziale è stata quella di offrire l'opportunità della sperimentazione solo ai pazienti con una malattia più impegnativa, in cui la terapia fino ad ora seguita sia risultata meno incisiva nell'impedire l'evoluzione della patologia polmonare. Tra questi pazienti, secondo alcuni, occorre fare un'ulteriore selezione: individuare quelli maggiormente aderenti alla terapia, benché solo parzialmente efficace.

D'altro canto non sarebbe prudente scegliere i soggetti con frequenti esacerbazioni infettive febbrili, con instabilità clinica, rischiando di incorrere nella sospensione dal trial per sopravvenute complicanze.

1. TRIAL CLINICI: LE DIFFICILI SCELTE DEI CURANTI

2. I CONTRIBUTI DEI PROFESSIONISTI DEL CENTRO FC

MEDICO I

Vedendo la lista dei pazienti "arruolabili", il mio primo pensiero è stato: "Cavolo! E adesso come facciamo a scegliere?" Sono riemersi nella mia memoria le storie che mi hanno legato ad ognuno di loro: ho ripensato a quelli più antichi, con i quali avevo condiviso sogni, speranze, dolori e paure nelle interminabili guardie notturne passate al loro capezzale, ragionando sul loro breve futuro, a quelli più recenti e per lo più lattanti, e di conseguenza alle loro madri (grazie allo screening neonatale, questi sono arrivati alla diagnosi prima degli altri). Donne e uomini pieni di angoscia di morte e di dolore per il proprio destino e per quello dei propri figli. Allora la comunicazione di malattia era diversa; angosciante; invasiva. Ricordo che tornavo a casa con questa sensazione di sconforto che non mi lasciava per giorni.

Ho ricordato le preghiere fatte insieme a madri di bambini malati, nuovamente in attesa di un figlio a cui non avrebbero mai rinunciato, in quanto avrebbe significato rinnegare il loro bambino malato.

Poi ho visto nella stessa lista anche chi spavalidamente non aveva seguito alcun amorevole suggerimento fornito da familiari e medici, e che pur presentando una forma severa di malattia, non si era piegato alle cure; quando la scelta è caduta su uno di loro, mi sono arrabbiata ed ho imprecato contro la fortuna, pensando che sarebbe stato tutto inutile, una sperimentazione sprecata.



Ho avvertito un senso di colpa per questi pensieri -eticamente scorretti ma comunque presenti in me- ed anche una sensazione di onnipotenza, legata al fatto che io avevo la facoltà di scegliere “chi far sopravvivere e chi no”.

Questi i turbamenti che hanno reso insonni diverse mie notti, in cui ho potuto riflettere.

Poi c'è stata l'idea di un giovane medico della nostra équipe: “Confrontiamoci con gli altri Centri coinvolti, per tentare di individuare dei criteri di inclusione comuni”.

Una volta individuato il criterio di scelta dei pazienti - utile per le nostre coscienze, ma non per il senso di giustizia - e quindi contattati i potenziali partecipanti, ci siamo scontrati anche con la realtà del rifiuto. Come fosse possibile rifiutare una tale opportunità non mi era per niente chiaro: come nel caso di una ragazza che conosceva bene i risvolti della sua malattia, la sua gravità, la sua imprevedibilità. Non nego di avere giudicato ingiustificabile questa sua scelta, incomprensibile ai miei occhi ma per lei frutto di estrema libertà, conquista della sua autonomia.

Il trial è iniziato tra speranze e illusioni, attese e delusioni, ed ogni controllo che viene effettuato è carico d'ansia.

MEDICO 2

La mia esperienza in fibrosi cistica è relativamente recente, ma questo non è il primo trial al quale partecipo come sub-investigatore. Per la prima volta però l'aspettativa generata dai risultati dei modulatori del CFTR ha fatto sì che la richiesta di partecipazione al trial da parte dei pazienti ha di gran lunga sopravanzato la possibilità reale di arruolamento.

La scelta dunque di chi arruolare è diventata, se possibile, ancora più complicata. Per tale motivo mi sono trovato a discutere con i pazienti soprattutto riguardo agli aspetti negativi della partecipazione ad un trial di questo tipo: la possibilità di ricadere nel braccio placebo (la maggior parte dei pazienti ignorava questa possibilità), la necessità di controlli più frequenti e più lunghi, la necessità di dover interrompere alcuni trattamenti non consentiti nella fase di studio, la necessità di avviare un'adeguata contracccezione, soprattutto per le pazienti di sesso femminile, il rischio, ovviamente calcolato, di esporsi a potenziali effetti collaterali ancora non conosciuti.

Ho spiegato quindi quale fosse la mia idea di un trial clinico in doppio cieco con placebo: fondamentalmente un sacrificio da parte del paziente che intende partecipare allo studio a vantaggio di tutta la comunità dei pazienti, sia qualora il farmaco dovesse dimostrarsi inefficace o nocivo, sia in caso di efficacia clinica.

Dopo la discussione solitamente i pazienti reagiscono in due modi diametralmente opposti: da una parte c'è chi pensa di impegnare già molto tempo nelle cure quotidiane e nei controlli periodici previsti dalla normale routine clinica, dall'altra c'è chi ha l'ansia di iniziare il prima possibile qualcosa di nuovo, nella speranza di poterne trarre vantaggio.

Come ho avuto modo di imparare vivendo la realtà dei pazienti con fibrosi cistica, il denominatore comune di queste due modalità di reazione è il fattore tempo: da un lato chi pensa che il tempo rimasto sia poco, preferisce non compromettere ulteriormente la qualità di quello rimasto, e dall'altro chi ha la sensazione che il destino gli abbia dato un orologio che misura il tempo più velocemente, si sente in dovere di tentare tutto il possibile pur di rallentare l'inesorabile conto alla rovescia.

Concludendo, non credo esista un criterio sicuramente ed inopinabilmente valido per scegliere chi arruolare tra i potenziali partecipanti; l'unica possibile via a nostra disposizione resta però il confronto con i pazienti, con il team assistenziale e con i colleghi che hanno maggior esperienza.

MEDICO 3

Chi arruolare nello studio dei nuovi modulatori del CFTR?

Questa la domanda che per qualche settimana è aleggiata insistentemente tra noi medici. Chi scegliere? Quali criteri utilizzare? Come spiegare ai pazienti che pur avendo la stessa mutazione, uno sarebbe stato incluso e l'altro sarebbe stato escluso?

La scelta dei candidati è stata difficile. Un sicuro criterio d'inclusione era il FEV1 tra 40% e 60%: in questa fascia rientravano numerosi pazienti. Allora abbiamo considerato i criteri di esclusione, quale la colonizzazione da patogeni (cepacia e MRSA e/o MNT) e così abbiamo ridotto ulteriormente il numero dei pazienti arruolabili.

Abbiamo pensato che solo il confronto con gli altri Centri ci avrebbe potuto sollevare dal peso dell'eventuale e terribile domanda da parte dei pazienti: “Perché io no? Ho la stessa mutazione di”.

Ma il problema maggiore è arrivato di fronte a quelli effettivamente arruolabili! Come spesso accade, la visione del medico risulta diametralmente opposta a quella del paziente: le domande che ci venivano poste erano centrate soprattutto sulle rinunce che “loro” avrebbero dovuto fare - forse le ennesime - nel caso avessero accettato di far parte del trial. “Devo fare più controlli, più esami, più terapie? Ma posso continuare la vita di sempre? Posso partire?”

Quello che mi ha maggiormente colpito, è stata la diversità delle reazioni dei pazienti di fronte alla proposta di partecipare al trial: chi ha pianto di gioia, felice di iniziare e forse di anticipare la svolta della propria vita; chi ha preferito procrastinare il tutto ad una data sconosciuta, in cui la certezza dei benefici del farmaco avrebbe preso il posto dell'incertezza del proprio domani.

BIOLOGO

Il mio ruolo è molto sfaccettato, Study Coordinator o Data Manager; ricopro un ruolo chiave nella gestione degli studi clinici, gestendo per lo più pratiche informatiche. Infatti affianco lo Sperimentatore nella conduzione dello studio presso il centro sperimentale, occupandomi delle parti non cliniche dello studio: mi occupo di inserire i dati dei pazienti nelle CRF (Case Report Form).

Nel corso degli anni, con l'aumentare della complessità degli studi clinici e l'esigenza di avere personale sempre più competente e specializzato, il ruolo dello Study Coordinator si è evoluto, facendo diventare tale figura una componente essenziale dello staff del centro sperimentale, dedicata al controllo dei documenti dello studio e alla verifica di conformità al protocollo di tutte le procedure della sperimentazione, e alle ricerche sui parametri di inclusione ed esclusione da fornire ai medici.

La passione per il lavoro, l'aver a cuore il miglioramento della salute dei pazienti grazie all'utilizzo di nuovi farmaci, sono gli aspetti che mi fanno amare la mia professione.

Due sono stati i sentimenti che ho provato di fronte alla scelta dei pazienti: entusiasmo e buon auspicio nell'offrire loro una grande opportunità di trovare una soluzione definitiva alla loro lunga agonia, ma al contempo, una sorta di onnipotenza, capace anche di escludere qualcuno da un'opportunità di guarigione.

Mi è sembrato di rivestire il ruolo di giudice, potendo scegliere un paziente rispetto ad un altro, finendo per privilegiare alcuni e discriminare altri, concedendo e negando farmaci potenzialmente terapeutici.

3. PREMESSA ETICO-DEONTOLOGICO-GIURIDICA

3.1 La deontologia medica e la sperimentazione

Il Codice di deontologia medica (FNOMCeO 2014) riserva tre articoli alla sperimentazione (artt. 47, 48, 49), sulla base di quei principi etici che ritroviamo a fondamento della più generale normativa deontologica e giuridica dello Stato italiano. In esso vengono evidenziati l'obiettivo primario della ricerca scientifica: migliorare le conoscenze e gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici; e il suo fine: tutelare la salute e la vita delle persone.

Si delineano inoltre i capisaldi della stessa sperimentazione, punti di riferimento imprescindibili per il medico:

- le sperimentazioni devono essere sostenute da protocolli scientificamente fondati e ispirati al principio di salvaguardia della vita e dell'integrità psico-fisica, nel rispetto della dignità della persona;
- il consenso informato (in forma scritta) è il legittimo fondamento della sperimentazione (così come della normale pratica clinica); esso può essere revocato in qualsiasi momento, con la garanzia della continuità assistenziale;
- il dovere del medico di fornire al paziente un'ideale informazione riguarda gli scopi, i metodi, i benefici prevedibili e i rischi della sperimentazione;
- il dovere di tutela dei pazienti fragili (minori e incapaci) non richiede al medico di escludere tali soggetti dalla sperimentazione, ma di coinvolgerli solo in caso di sperimentazione con finalità preventive o terapeutiche (con possibili ricadute dirette sulla propria condizione patologica). Il medico è tenuto a documentare la volontà del minore e a tenerne conto, nel rispetto della più generale normativa sul consenso informato;
- il dovere del medico di garantire che il soggetto reclutato non sia sottratto a consolidati trattamenti indispensabili al mantenimento o al ripristino dello stato di salute.

3.2 Principi giuridici della sperimentazione

Dal punto di vista giuridico la sperimentazione si fonda su un bilanciamento di opposti interessi: quello collettivo della scienza medica e quelli individuali della vita, della salute e dell'autodeterminazione della persona.

I limiti di liceità della sperimentazione risultano più o meno stringenti a seconda del diverso peso attribuibile alle suddette esigenze da parte degli ordinamenti giuridici. La normativa può fondarsi su una concezione «utilitaristica» (preminenza degli interessi della collettività su quelli del singolo) o «personalistica» dell'essere umano (uomo come fine e valore in sé, come soggetto di connaturati diritti e, pertanto, non strumentalizzabile in funzione di alcun interesse extrapersonale).

Dalla concezione personalistica, accolta dalla Costituzione italiana e da importanti dichiarazioni di carattere internazionale e sovranazionale in ambito della bio-medicina, derivano i seguenti principi a cui devono attenersi coloro che operano in ambito di sperimentazione:

- prevalenza degli interessi del singolo essere umano su quelli della società e della scienza;
- la sperimentazione viene considerata non solo lecita, ma doverosa, in quanto rispondente ad un principio generale di solidarietà, purché effettuata nell'assoluto rispetto di prioritari diritti dell'individuo;
- tutela dei diritti alla vita, all'integrità fisica e alla salute;
- tutela della dignità (divieto di trattamenti degradanti o inumani), dell'uguaglianza e della pari dignità;
- tutela del diritto ad autodeterminarsi secondo le proprie convinzioni (divieto di interventi sul corpo in assenza del consenso).

3.3 Etica della sperimentazione tra tutela e violazione dei diritti

Prima di addentrarci nell'analisi delle narrazioni elaborate dal Centro FC, può essere utile soffermarci ancora un po' su alcune considerazioni di carattere generale, al fine di inserire le criticità emerse e condivise nel contesto più ampio che le contiene.

Ripartiamo da un principio fondamentale: la sperimentazione sull'uomo, essendo parte integrante della relazione terapeutica, condivide con la clinica identità, finalità e regole.

I molteplici soggetti coinvolti nel complesso scenario della ricerca sperimentale (clinici, industrie farmaceutiche, Stati, Organizzazioni nazionali, internazionali, sovranazionali) operano nella consapevolezza che l'Uomo a cui si rivolgono, non è un'evanescente categoria astratta, ma l'insieme degli esseri umani, degli individui portatori di diritti e pertanto soggetto (non oggetto) di cura e di tutela. Memore delle numerose violazioni dei diritti fondamentali, compiute in passato in nome di una distorta e inaccettabile idea di "scienza", la comunità scientifica internazionale ha interiorizzato il seguente principio etico-giuridico: la sperimentazione si realizza "con l'uomo" (partner) e non "sull'uomo" (cavia).



Ciò nonostante, oggi il rischio di violazione dei diritti fondamentali delle persone sussiste ancora e non risulta sempre facile identificarlo, soprattutto là dove formalmente la normativa nazionale e internazionale sulla sperimentazione ha recepito ed enunciato certi valori etici.

Tra i rischi ce n'è uno particolarmente insidioso ed attuale: quello che l'etica e la scienza separino i loro sentieri, magari in nome di una maggiore efficienza organizzativa.

Chi ha titolo per vigilare ed intervenire con autorevolezza per ricomporre una tale eventuale scissione?

3.3.1 Nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica dei medicinali: rischi per i pazienti?

Per tentare di rispondere a questi interrogativi, può essere utile ascoltare alcune voci del dibattito sorto negli ultimi anni intorno al nuovo Regolamento europeo (n. 536/2014), entrato in vigore nell'ottobre 2018, emanato per armonizzare le regole per l'autorizzazione e l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche farmacologiche negli Stati membri.

Il documento nasce per dare risposte a problemi prevalentemente di ordine organizzativo, ma le soluzioni individuate hanno ripercussioni di vario tipo sugli interessi dei soggetti in gioco: qui si apre lo spazio del rischio e quindi della discussione etica.

Nei confronti di questo documento, ad esempio, il Comitato Nazionale di Bioetica italiano (CNB) nel 2015 si è espresso con una Mozione che ha evidenziato il seguente grande rischio: il Regolamento fa riferimento ad una revisione dei protocolli di ricerca distinguendo quella scientifica da quella etica. Secondo il CNB può configurarsi una lettura del Regolamento favorevole alla scelta da parte di ogni Stato di una separazione fra gli aspetti scientifici e gli aspetti etici da assegnarsi separatamente, i primi a comitati scientifici e i secondi a comitati etici.

A fronte di questa pericolosa possibilità, il Comitato ha sentito l'esigenza di ribadire con forza che "scientificità ed eticità sono strettamente connesse e non possono essere separate, pena il ripristino di una dicotomia che è stata superata da decenni sia sul piano teorico che su quello operativo dai comitati etici presenti negli istituti di ricerca e nelle strutture sanitarie di tutto il mondo, inclusa ovviamente l'Italia".

Gli organismi preposti alla vigilanza e alla tutela dei fondamentali diritti delle persone-soggetto di ricerca sono i Comitati Etici che, sulla base delle riforme del nuovo Regolamento, rischiano di vedersi declassati e soprattutto privati, nei fatti, di una reale possibilità di svolgere il proprio ruolo.

Conseguenza: aumento dei rischi di violazione dei diritti delle persone.

In sintesi, il nuovo Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche, finalizzato allo snellimento delle procedure e a raggiungere la certezza dei tempi di approvazione delle sperimentazioni farmacologiche, mette in primo piano la "revisione scientifica", organizzata mediante un coordinamento tra tutti gli Stati membri interessati, con produzione di una relazione condivisa a livello europeo. La "revisione etica" invece, resta a carico di ciascuno Stato membro, con possibili molteplici e disomogenee letture (tutele/mancate tutele) nei vari Paesi europei.

I comitati etici, ridotti nel numero fino alla possibilità di un unico comitato nazionale, rischiano di diventare organismi burocratici, con la possibilità di controllare solo la "conformità" del protocollo rispetto alle legislazioni nazionali. Il rischio è che la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti arruolati non siano garantiti allo stesso modo per tutti i cittadini europei.

I singoli studi clinici non devono essere esaminati solo dal punto di vista dei tradizionali profili bioetici e biogiuridici; occorre avere le competenze per individuare le possibili soluzioni alle questioni bioetiche non sempre evidenti e relative anche agli aspetti di fattibilità della sperimentazione, nei contesti locali.

Per i componenti dei Comitati, come stabilito dal Regolamento (art. 9), devono essere garantiti i requisiti d'indipendenza e trasparenza, l'assenza di conflitti di interessi e di qualsiasi indebito condizionamento; essi devono quindi essere nominati secondo il principio della "terzietà", in base a criteri trasparenti.

3.3.2 La Carta di Napoli per la tutela della persona nelle sperimentazioni cliniche

Il dibattito intorno ai rischi impliciti nel nuovo Regolamento non si è esaurito, visto che alcuni membri del CNB hanno sentito l'esigenza nel 2017 di continuare a tener accessi i riflettori su di esso; è stato così elaborato un documento denominato "*Carta di Napoli per la tutela della persona nelle sperimentazioni cliniche*". I firmatari, afferenti al mondo della ricerca farmacologica (S. Garattini) e a quello accademico (ambito giuridico: C. Dionisi; medico-legale: A.G. Spagnolo, C. Buccelli; bioetico: A. Anzani, M. Mori e L. Romano), intendono rivolgersi alle persone incluse negli studi clinici, agli sperimentatori, ai committenti, ai Comitati Etici, alle Strutture sedi dei procedimenti sperimentali, alle Associazioni di pazienti, ma anche gli Organi, statali e regionali, preposti alla tutela della salute, agli Enti di Ricerca Bioetica, alle Formazioni sociali operanti nell'ambito della biomedicina nonché al Legislatore nazionale.

L'ambito della sperimentazione risulta più che abbondantemente normato e quindi questa Carta non ha certo il fine di colmare delle lacune normative, piuttosto quello di contribuire in senso operativo, alla reale tutela della dignità e dei diritti all'autodeterminazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza della persona inclusa negli studi clinici, rispetto ad ogni altro interesse.

Perché tale esigenza? Secondo gli autori occorre rimarcare "la regola" perché "stiamo vivendo in un periodo in cui si tende a distogliere l'attenzione dal suddetto principio supremo per polarizzarla su altri interessi, pur apprezzabili ma di ben diversa valenza, come l'incremento della competitività e della attrattività del nostro Paese nel settore molto ambito delle sperimentazioni cliniche di rilievo internazionale".

Si ravvisano quindi dei rischi per le persone partecipanti alle sperimentazioni cliniche, aggravati anche da un sempre più diffuso astio verso i Comitati Etici Territoriali, accusati di impedire, rallentare la ricerca, rendendo l'Italia poco attrattiva per le

industrie farmaceutiche (da qui l'idea di una loro forte riduzione numerica, fino alla proposta di un unico Comitato nazionale).

Oggi l'etica è avvertita da alcuni come un "intralcio" alla scienza. Significativi al riguardo risultano i titoli stessi dei seguenti articoli: l'intervista di G. Aluffi a S. Pinker, psicologo canadese (esponente di rilievo dell'odierna psicologia evoluzionistica), "La bioetica ostacola la ricerca" (in «Repubblica», 27 agosto 2015); sulla stessa linea alcuni interventi in tema di Comitati Etici, come quello di G. Corbellini e M. De Luca, "I limiti della bioetica. Per un comitato al passo coi tempi" (in «Il Sole 24 Ore», 24 maggio 2015). Di quest'ultimo riportiamo un eloquente stralcio: «Perché va ribadito, e non siamo i primi a dirlo, che la bioetica è diventata una specie di moderna inquisizione e i bioeticisti sono spesso l'equivalente di preti ("preti secolari" sono stati chiamati in un articolo sull'American Journal of Bioethics) che si compiacciono di rituali burocratici che non solo non hanno nulla a che vedere con i rischi per la salute e la tutela del paziente, ma possono causare sofferenze e morte».

La "Carta di Napoli" prende posizione contro l'idea di un Comitato Etico unico a livello nazionale, che "dovendo pronunciarsi sulla eticità, sulla scientificità e sulla fattibilità di tutti gli studi clinici delle Strutture di ricerca ed ospedaliere esistenti sull'intera area nazionale, (...) si troverebbe nella oggettiva impossibilità di adempiere l'ineludibile dovere di garantire la concreta ed effettiva salvaguardia dei diritti fondamentali delle persone che, mosse anche da un encomiabile senso di solidarietà sociale, sono disposte a partecipare ai trial clinici e ad assumerne i rischi".

I firmatari pongono un'interessante domanda: a chi può giovare siffatta aberrante situazione?

Gli esiti sarebbero in forte contrasto con le scelte valoriali della nostra Costituzione e dalla Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea; "pertanto risulta davvero indifferibile ed urgente il bisogno di rimarcare con vigore la intangibilità della dignità e dei diritti inerenti alla persona, con la conseguente necessità di assicurarne in via prioritaria la tutela".

I redattori della Carta vogliono perseguire un'importante finalità: essere elemento di raccordo tra l'astrattezza e la generalità delle norme disciplinanti gli studi clinici e la concretezza e la specificità della complessa realtà delle sperimentazioni cliniche.

Essi sostengono che per garantire alle persone incluse negli studi clinici una reale tutela dei diritti, non ci si deve limitare ad applicare meccanicamente paradigmi concettuali; occorre compiere un'analitica valutazione anche delle particolari situazioni soggettive ed oggettive in cui la persona si trova, e del tipo di sperimentazione a cui essa partecipa. Da qui l'esigenza di una costante interpretazione "estensiva" delle regole.

Bisogno indifferibile ed urgente a rimarcare l'intangibilità della dignità delle persone: chi deve e può rispondere a questo appello?

Credo che in questo punto di domanda possano trovare spazio anche i clinici FC, che attraverso le loro narrazioni si sono fatti portavoce delle soggettività e specificità che contraddistinguono quella concretezza della sperimentazione, cui anche la "Carta di Napoli" fa riferimento.

4. ANALISI BIOETICA DEL CASO

4.1 Trial e disagi degli sperimentatori FC

Il caso proposto dal Centro FC ci introduce nel vasto orizzonte della sperimentazione, dove le problematiche si affollano e si intrecciano, rendendo non semplice restituire ai lettori un quadro sufficientemente esaustivo del tema in oggetto.

Dalle narrazioni pervenute emergono alcune criticità che evidenziano quanto non sia semplice per il clinico rivestire i panni dello sperimentatore, soprattutto nella relazione con i propri pazienti; inoltre in esse è possibile intravedere anche alcuni inevitabili (?) bias della ricerca clinica.

Dalla lettura di questi contributi si ha la sensazione che il protocollo del trial venga percepito come qualcosa di calato dall'alto, dall'esterno, come un corpo estraneo che si cerca forzatamente di inserire in un percorso di cura; si escogitano modi per superare i disagi e le perplessità che comprensibilmente emergono sia tra i curanti che tra i pazienti.

Il clinico e la persona assistita hanno instaurato una relazione terapeutica imparando a fidarsi e ad armonizzare i propri passi verso una meta comune. La sperimentazione può irrompere scardinando proprio questa armonia. Improvvisamente il clinico deve fare una sorta di "proselitismo" per proporre ai suoi pazienti un percorso diverso:

- con potenzialità benefiche non ancora conosciute e non garantibili;

- con rischi altrettanto incalcolabili;

- con la possibilità, gestita dal caso, di entrare in un percorso "fasullo", che pur richiedendo al paziente un certo impegno, non gli darà sicuramente alcun beneficio.

Indubbiamente non è un proselitismo facile!

A volte, ed è il caso in oggetto, il clinico sperimentatore sembra ritrovarsi a compiere una sorta di "proselitismo inverso", potendo proporre solo a pochi pazienti la sperimentazione di farmaci potenzialmente molto attraenti, come nel caso dei correttori. A questo proposito, mi hanno molto colpito le parole del Medico 2: "la richiesta di partecipazione al trial da parte dei pazienti ha di gran lunga sopravanzato la possibilità reale di arruolamento. La scelta dunque di chi arruolare è diventata, se possibile, ancora più complicata. Per tale motivo mi sono trovato a discutere con i pazienti soprattutto riguardo agli aspetti negativi della partecipazione ad un trial di questo tipo: la possibilità di ricadere nel braccio placebo (la maggior parte dei pazienti ignorava questa possibilità), la necessità di controlli più frequenti e più lunghi, la necessità di dover interrompere alcuni trattamenti non consentiti nella fase di studio, la necessità di avviare un'adeguata contraccezione, soprattutto per le pazienti di sesso femminile, il rischio, ovviamente calcolato, di esporsi a potenziali effetti collaterali ancora non conosciuti".

Come bioeticista che da 20 anni esamina i protocolli di ricerca all'interno dei Comitati Etici, leggendo le narrazioni pervenute ho avuto la sensazione di poter finalmente osservare, almeno da una piccola fessura, il mondo reale della sperimentazione, così diverso da quello teorico.



Questa mia riflessione si inserisce in un contesto dove molti si sono già posti domande ed hanno elaborato risposte con maggior competenza della mia; vorrei però chiedere a voi quale spazio ci sia realmente, anche nel mondo FC, per applicare con rigore le regole etiche e procedurali finalizzate alla tutela dei pazienti e al contenimento degli inevitabili bias. Ad esempio, è possibile che non sia il curante a gestire l'arruolamento dei propri pazienti, al fine di garantire una informazione oggettiva e una reale libertà di scelta ai soggetti eleggibili? È giusto che il clinico sperimentatore moduli le informazioni sugli aspetti positivi o negativi del protocollo, in base alla necessità di arruolare pochi o tanti pazienti? Certo che no, ma a quanto pare può accadere, soprattutto nel momento in cui il clinico si ritrova con disagio nel mezzo a contrapposte esigenze e sente di non avere valide soluzioni.

Confrontare il reale con l'ideale può non essere facile e lo strumento della narrazione può venirci in soccorso: essa ha la straordinaria capacità di far emergere anche l'indicibile, ciò che magari non ci verrebbe mai in mente di dire in un contesto "scientifico", ma che ciò nonostante alberga prepotentemente nei nostri pensieri ed emozioni.

La narrazione non permette giudizi e quindi, anche nel nostro caso, non si tratta di giudicare le parole del Medico 2, ma solo di "servirsene" a beneficio di tutti. Ogni narrazione contiene ricchezze che non vanno sprecate ma usate.

La realtà ha messaggi importanti anche per la scienza: la metodologia non può ignorare i bias e ha il dovere di cercare soluzioni per gestirli (contenerli/annullarli), mediante strumenti quali ad esempio la randomizzazione e la cecità (attenuare o eliminare, in media, gli squilibri dovuti alle variabili non controllabili dell'esperimento).

Tutto bene allora? Non proprio, a quanto pare, visto che negli ultimi anni si è aperta un'interessante discussione anche in merito all'eticità della randomizzazione. Inoltre, continua ad essere più o meno acceso il dibattito sulla reale capacità dei trial di fornire adeguate risposte ai veri bisogni di salute dei pazienti, a causa della scarsa corrispondenza tra la popolazione del mondo reale e quella super selezionata nel mondo "irreale" del protocollo (validità interna ed esterna dei trial; *efficacy* in condizioni sperimentali ideali e *effectiveness* in setting assistenziali reali; RCT e *pragmatic trial*; ricerca sponsorizzata e ricerca indipendente).

4.2 Eticità dei trial randomizzati: vivaci e autorevoli discussioni

Nel 2014 il Comitato etico della Fondazione Veronesi ha pubblicato il documento "Orientamenti sull'utilizzo della randomizzazione nella sperimentazione clinica", in cui è stato sollevato un dubbio di eticità su tale pratica, innescando un vivace dibattito sui media e nel mondo della ricerca (https://www.fondazioneveronesi.it/uploads/2016/11/17/Comitato_Etico_Fondazione_Veronesi_Randomizzazione.pdf).

Queste sono in sintesi le critiche di natura etica contenute nel documento:

1. il paziente incluso nel gruppo di controllo viene inteso come un mero mezzo per il raggiungimento di un obiettivo conoscitivo, e non invece anche come un fine in sé dell'intervento medico;
2. quando la sperimentazione prevede una conduzione in 'doppio cieco', non vi è consenso informato specifico su quale trattamento venga effettivamente somministrato al paziente. Il solo consenso informato realmente espresso dal paziente riguarda unicamente la sua partecipazione 'al buio' alla sperimentazione.
3. si verifica una discriminazione oggettiva del gruppo di controllo, sottoposto intenzionalmente a cure talora non aggiornate o potenzialmente di efficacia inferiore o di inferiore impatto sulla qualità della vita del paziente;
4. la complessità dell'iter autorizzativo, la durata in sé degli studi ed altri elementi contingenti rendono sempre più spesso obsolete le 'nuove' cure potenziali che sono allo studio, prima ancora che la sperimentazione clinica che le riguarda sia conclusa e i risultati acquisiti. Questo causa una discriminazione sui pazienti che sono stati randomizzati nel gruppo di controllo.

Il documento elabora anche alcune proposte per elevare l'eticità della ricerca:

- maggiori e migliori utilizzo delle banche dati (al fine di progettare disegni sperimentali con gruppi di controllo più mirati che subiscano il minor danno differenziale possibile);
- tempestività nell'interruzione degli studi clinici randomizzati (per un'immissione rapida della nuova cura nel gruppo di controllo e in tutti i pazienti);
- migliorare la comunicazione al paziente (difficoltà a comprendere concetti quali randomizzazione, placebo; rischio di aspettative esorbitanti o timori di discriminazione; cercare di rendere realistiche le aspettative del paziente significa tutelarne autonomia e dignità);
- vigilare sulle potenziali discriminazioni (garantire l'accesso più ampio possibile alle cure, anche a quelle innovative e costose);
- limitare il ricorso al placebo (dove possibile ricorrere al confronto con terapia convenzionale);
- ricerca e formulazione di modelli biostatistici innovativi che consentano di esercitare realmente il diritto di scelta (inalienabile libertà di cura dell'individuo), ossia il diritto ad assumersi un rischio in modo informato e consapevole (o il rischio di affrontare l'incertezza del nuovo trattamento o quello di privarsi delle nuove opportunità offerte dal trattamento sperimentale, molto spesso migliore di quello standard, anch'esso non privo di rischi).

A questo proposito si propongono "metodi di randomizzazione basati sulla preferenza del paziente che prevedono almeno un gruppo sperimentale in cui ai partecipanti sia permesso scegliere a quale trattamento sottoporsi tra le varie opzioni possibili, oppure, in alternativa, che sia previsto che i partecipanti siano informati a quale gruppo sono stati assegnati dando loro la possibilità di chiedere di cambiarlo".

Il documento della Fondazione Veronesi ha avuto una notevole eco mediatica, anche in seguito ad un articolo di Margherita De Bac sul *Corriere della Sera* del 10 gennaio 2014, dal titolo volutamente roboante: "Immorali i test di nuovi farmaci su malati scelti a caso".

Non sono mancate ovviamente le risposte critiche da parte della comunità scientifica. Significativi risultano anche gli stessi titoli degli articoli: “La randomizzazione tra ragione, obbligo professionale e passione” (L. Moja, Network Cochrane Italiano), “Ricerca clinica: la randomizzazione come atto di altruismo” (Aa.Vv., Network Cochrane Italiano), “La casualità come garanzia, e non come torto, per il paziente” (Aa.Vv. in Ric&Pra 2014;30(1):12-25).

Nel tentativo di illustrare sinteticamente le contro-argomentazioni, riproponiamo lo schema elaborato in “A proposito del dibattito sulla randomizzazione” di P. Giorgi Rossi, R. Satolli, V. Bertelè (*Epidemiologia & Prevenzione* 2014; 38 (2): 79-81):

L'INCERTEZZA GIUSTIFICA LA RANDOMIZZAZIONE: ogniqualvolta è possibile disegnare e condurre uno studio randomizzato per risolvere una vera incertezza, altre soluzioni sono illecite dal punto di vista etico, oltre che improprie dal punto di vista scientifico.

LE IPOTESI FITTIZIE DELEGITTIMANO LA RANDOMIZZAZIONE: nell'ultimo decennio poco più dell'1% degli oltre mille farmaci immessi in commercio garantiva un vantaggio reale. Quindi ai pazienti è più verosimile che la randomizzazione abbia risparmiato gli effetti della tossicità che non consente la commercializzazione di buona parte dei farmaci sperimentati.

ANCHE UNA VERIFICA INAFFIDABILE DELL'IPOTESI DELEGITTIMA LA RANDOMIZZAZIONE: la ricerca che non si dota di una dimensione del campione capace di distinguere l'effetto del trattamento sperimentale da quello del caso non offre al paziente una risposta utile e certa. Né la offre il tentativo maldestro di eludere il problema, concedendo artificiosamente allo studio un maggior rischio di individuare un beneficio che invece non c'è. Non offre una risposta utile neppure la ricerca che presume di dimostrare un vantaggio misurando solo surrogati di ciò che davvero conta per il paziente. E così, pure, non rendono un buon servizio al paziente il risultato non pubblicato, il rapporto reticente, i dati resi inaccessibili per ulteriori analisi da parte della comunità scientifica o delle autorità regolatorie. Non rendono un buon servizio al paziente neppure le interruzioni precoci dei trial.

NECESSITA' DI UNA GOVERNANCE: per arginare l'uso scorretto della ricerca clinica, sarebbe necessario un governo del sistema, mentre la legge delega l'identificazione degli obiettivi nella ricerca sull'innovazione tecnologica totalmente alle industrie produttrici dell'innovazione stessa.

Ai ricercatori si chiede solo di produrre ricerca di base, senza però offrir loro risorse e chiedendo sempre più esplicitamente di cercare finanziamenti dai produttori stessi. La ricerca sull'innovazione tecnologica con finanziamento pubblico può agire solo con studi tardivi, quando il farmaco o il dispositivo sono già in commercio, o con costosi trial di fase IV, che nessun privato vuole sponsorizzare e che non superano le selezioni di alcun bando pubblico di finanziamento per la loro scarsa originalità.

Perdiamo così anche l'ultimo baluardo per arginare il marketing con la costruzione di qualche prova scientifica. In questo quadro, la collettività non solo abdica a governare il sistema, ma dà una chiara indicazione anche su chi lo debba governare.

Classificazione dei criteri di esclusione

Fortemente giustificati

Impossibilità a fornire il consenso informato

Rischio dell'intervento o del placebo

Rischio inaccettabile di reazioni avverse all'intervento

Rischio inaccettabile di assegnazione del partecipante al placebo

e/o di sospensione del trattamento attivo

Potenziale inefficacia dell'intervento:

L'individuo non è affetto dalla condizione di interesse

L'individuo non è a rischio dell'outcome di interesse

L'individuo è affetto da una variante di malattia, potenzialmente non responsiva al trattamento

Difficoltà a interpretare l'efficacia dell'intervento

L'individuo assume un altro trattamento che può confondere

l'efficacia di quello in studio

L'individuo è affetto da una patologia indipendente con segni-sintomi simili a quelli della condizione di interesse che rendono difficile la valutazione degli effetti del trattamento

Potenzialmente giustificati

Compliance potenzialmente limitata

Possibile non completamento del follow-up

Adattata da Van Spall HG, et al. JAMA 2007

CONCLUSIONI

Le narrazioni del Centro FC hanno evidenziato che la fase dell'arruolamento dei pazienti è percepita dagli sperimentatori come momento eticamente e psicologicamente nevralgico. Essa sembra stridere, nella sensibilità dei clinici, con l'identità professionale del curante che opera prevalentemente sulla base del seguente schema:

- dare risposte a domande/bisogni dei pazienti
- usare mezzi che, per quanto limitati e non risolutivi, risultano comunque conosciuti e quindi potenzialmente traducibili in informazioni dettagliate (approfondimenti spesso non dati e/o non richiesti)
- ricercare/dare per scontato il consenso alla cura (relazione terapeutica con soggetti caratterizzati da gradi diversi di capacità ad autodeterminarsi).

Nella sperimentazione lo schema cambia:

- le risposte non si danno, ma si cercano proprio nel paziente;
- al malato viene richiesto di accollarsi “ulteriori” pesi e rischi non del tutto conosciuti, a fronte di un incerto guadagno per se stesso o forse solo per la comunità a cui appartiene (solidarietà? sacrificio? altruismo? le parole usate per



spiegare questi concetti ai propri assistiti non sono neutre).

Tutto, compresa la dettagliata e copiosa informazione orale e scritta, doverosamente fornita ai pazienti, è contraddistinto dall'incertezza.

Solo al malato è richiesta certezza: quella relativa alla sua volontà di intraprendere questa avventura e all'accettazione dei doveri/impegni che ne derivano.

Allo sperimentatore il compito di verificare che il soggetto arruolabile/suoi rappresentanti legali abbia veramente compreso l'enorme mole d'informazioni che una casa farmaceutica ha fornito e un Comitato Etico ha revisionato (difficile riuscire ad intervenire efficacemente per semplificare un contenuto complesso e un linguaggio particolarmente tecnico e distante perfino da quello abituale dei clinici).

La certezza non ammette dubbi e quindi si richiede al paziente (per legge) una inequivocabile firma.

Perché stupirsi dei dissensi e sentirsi irritati dal fatto che alcuni malati non percepiscono come grandiosa opportunità il "rischio" di un beneficio finalmente di grado elevato, come nel caso dei farmaci correttori?

Occorre piuttosto impegnarsi a rispettare realmente la loro libertà di scelta, mettendoli concretamente in grado di condividere (concetto diverso da acconsentire) il protocollo proposto con le sue certezze e incertezze, finalità e metodologie. Il clinico-sperimentatore non può invece richiedere (attendersi) ai malati di condividere o comprendere il proprio entusiasmo, disagio, imbarazzo e personali idee di ricerca.

A questo proposito, meglio evitare di prospettare la ricerca come "sacrificio per la comunità" (v. narrazione Medico 2). E' il concetto di solidarietà quello più adeguato, poiché mette tutti sullo stesso piano, unendo i soggetti in vincoli non oppressivi.

La ricerca dei criteri per la selezione dei pazienti (ciò che resta allo sperimentatore dopo la scrupolosa applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione), è bene che venga quanto più possibile condivisa all'interno dell'intera comunità FC, pazienti compresi, con trasparenza.

Scegliere implica sempre una grande responsabilità e anche quando si ricorre al caso non si sceglie mai a casaccio. Anche il mondo dei trapianti si confronta quotidianamente con questa fatica e per questo s'interroga sull'eticità e la correttezza dei criteri da usare, contando su risorse limitate e enormemente sproporzionate rispetto ai reali bisogni.

Occorre passare da una fase di riflessione collettiva che metta dei punti fermi su ciò che viene percepito come nevralgico (anche con l'aiuto dei documenti che il dibattito bioetico e scientifico forniscono).

Il fine è anche quello di superare quella sgradevole sensazione, riferita nelle narrazioni, che proviene dal percepirsi obbligati ad essere giudici onnipotenti. In questo caso l'imbarazzo deriva dalla sensazione (questione più psicologica che etica) di aver "condannato" molti (senza colpa) e "assolto" pochi (senza meriti), in una sorta di giudizio universale in cui il giudice opera in assenza di titoli adeguati (abuso di professione).

Ma non è così! La lettura dei documenti citati nei precedenti paragrafi può forse contribuire ad aiutare i clinici a sentirsi, anche come sperimentatori, al servizio esclusivo del paziente (e non dell'industria), purché essi collaborino con il massimo rigore scientifico, a un tipo di ricerca clinica che si pone domande "vere", che riflettono cioè reali bisogni non ancora soddisfatti.

Sarà sempre il clinico a dover rispondere alle domande dei propri pazienti, anche a quelle che essi non saranno in grado di elaborare; occorre imparare a condividere sempre meglio le aree d'incertezza che caratterizzano sia la clinica che la sperimentazione, ma anche obiettivi precisi che possono essere adagiati, con cautela, sul letto della speranza.

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

SITOGRAFIA

- FNOMCeO, Codice di deontologia medica
<https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2018/03/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014.pdf>
- Parlamento europeo e Consiglio dell'Unione Europea, Regolamento n.536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>
- Comitato Nazionale per la Bioetica, Mozione sull'attuazione del Regolamento (U.E.) n.536/2014 http://bioetica.governo.it/media/1411/m16_2015_attua_reg_sper_clinica_it.pdf
- Aa.Vv., Carta di Napoli per la tutela della persona nelle sperimentazioni cliniche
[http://www.fnopo.it/custom/fnopo/writable/downloads/Carta%20di%20Napoli%20\(italiano\)1.pdf](http://www.fnopo.it/custom/fnopo/writable/downloads/Carta%20di%20Napoli%20(italiano)1.pdf)
- Comitato etico Fondazione Veronesi, Orientamenti sull'utilizzo della randomizzazione nella sperimentazione clinica
https://www.fondazioneveronesi.it/uploads/2016/11/17/Comitato_Etico_Fondazione_Veronesi_Randomizzazione.pdf
- Moja L., "La randomizzazione tra ragione, obbligo professionale e passione", Network Cochrane Italiano
http://www.marionegri.it/La+randomizzazione+tra+ragione_+obbligo+professionale+e+passione/40118,News.html
- Masera G., "Tra nuovi farmaci e diritti del malato", in *Epidemiol Prev* 2014; 38 (2): 79-79
<http://www.epiprev.it/lettera/tra-nuovi-farmaci-e-diritti-del-malato>
- Aa.Vv., "La casualità come garanzia, e non come torto, per il paziente", *Ric&Pra* 2014;30(1):12-25



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: C. Risso

QUANDO LA CONSAPEVOLEZZA COMINCIA DAL CORPO: I TATUAGGI NEI GIOVANI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA

*«Il corpo è l'unico mezzo che io ho per andare al cuore delle cose»
(Merleau-Ponty M., 1970).*

La Fibrosi Cistica è una malattia complessa: cronica, degenerativa, con abbassamento della qualità di vita, effetti multiorgano e riduzione dell'aspettativa di vita. Nonostante i progressi terapeutici la sua gestione comporta un notevole carico pratico e psicologico per tutti i soggetti coinvolti, pazienti, familiari e operatori. Nei pazienti, ad ogni età cambia la modalità personale di fronteggiare sia l'ingente impegno terapeutico quotidiano sia i vissuti emotivi connessi. Dall'adolescenza alla giovane età adulta, nella cosiddetta fase di transizione, i pazienti devono attraversare un percorso di progressiva autonomizzazione: dal vivere la malattia in modo passivo e spesso nascosto, con il controllo esterno degli adulti e la mediazione dei genitori, verso l'appropriazione di una nuova consapevolezza, necessaria per l'assunzione di responsabilità alla base dei comportamenti di cura. La patologia è comunque, in modi diversi da persona a persona e nei vari momenti della crescita, sempre presente nella mente. Fa parte del movimento evolutivo di ciascuno cercare canali per elaborare questa presenza, conoscerla, accoglierla, fronteggiarla.

In questo difficile percorso, gli operatori hanno il compito di affiancare i giovani nello sviluppo e nel potenziamento di un'alleanza terapeutica spesso inizialmente fragile e traballante, come fragile e traballante è l'identità in via di definizione di questi ragazzi che crescono da malati. Prendere in considerazione per la cura gli aspetti personali del malato apre alla soggettivizzazione del paziente nella sua complessità e unicità. Come espresso da Rita Charon, "La Medicina Narrativa fortifica la pratica clinica con la competenza narrativa per riconoscere, assorbire, metabolizzare, interpretare ed essere sensibilizzati dalle storie della malattia: aiuta medici, infermieri, operatori sociali e terapisti a migliorare l'efficacia di cura attraverso lo sviluppo della capacità di attenzione, riflessione, rappresentazione e affiliazione con i pazienti e i colleghi". La Medicina Narrativa necessita di affacciarsi anche al mondo dell'arte; la narrazione infatti prende vita attraverso diversi strumenti, dalla scrittura alla musica, dalle arti figurative alla fotografia, dal teatro al cinema. E a volte, il paziente può esprimere l'esperienza attraverso un segno visibile, come se la presenza della malattia nel pensiero si rispecchiasse in una traccia sul corpo, ad esempio nella scelta di un tatuaggio.

Nell'ambito della presa in carico psicologica, nel Centro FC di Ancona si sono osservati, attraverso una valutazione qualitativa, i tatuaggi di alcuni giovani pazienti, di età tra i 17 e i 29 anni. Ampliando le prospettive della Medicina Narrativa, si può leggere il tatuaggio come una narrazione fortemente soggettiva che prende vita dal corpo, esperienza di sé verso l'incontro con l'altro. Diventando parte integrante dell'identità personale, il tatuaggio "porta fuori" qualcosa di non espresso, offrendolo alla condivisione. Esprime il bisogno di affermare a livello visivo la propria diversità, l'essere unici ma anche il senso di un'appartenenza, come segnale di riconoscimento e modo di dichiarare la propria posizione rispetto al mondo. Ricostruire con i pazienti la storia dei tatuaggi ha significato in questo caso esplorare il rapporto con il corpo e con la malattia, raccogliendo possibilità interpretative importanti. L'intervento psicologico deve facilitare l'esperienza di sé come unità, favorendone la consapevolezza. L'esplorazione narrativa, anche senza bisogno di parole e grazie alla portata universale del linguaggio delle immagini, diviene un mezzo per esprimersi in forma alternativa attraverso il corpo.

La rappresentazione di contenuti ricorrenti e significativi nella patologia a rischio di vita può indicare il prendere posizione rispetto alla condizione di malato, comunicando al mondo il proprio messaggio, la propria bandiera. In questi pazienti i temi prevalenti emersi sono relativi alla continua lotta alla malattia e alla sfida al tempo. Si ripetono messaggi che sottolineano il valore del respiro, atto immediato, istintivo e semplice ma che in FC assume caratteristiche di estrema preziosità. La fugacità della vita che scorre, il tempo a disposizione che inesorabile si accorcia lasciando un senso di precarietà e fugacità, la voglia di combattere e la paura di crescere vengono affermati come tratti che caratterizzano e accomunano.

Negli adolescenti, quando l'immagine corporea tende a definirsi, il disagio psichico è spesso collegato al proprio corpo vissuto come non adeguato, ingombrante, pieno di difetti, non corrispondente a ciò che si vorrebbe. Inoltre, il corpo si fa sentire quando sta male, al punto che sembra quasi appartenere ad altri. La malattia infatti è una condizione in cui si combatte, bisogna vincere, distruggere, annientare, i medici devono agire: il corpo nelle patologie croniche diventa il campo di battaglia di tanti sforzi da parte di tanti soggetti. Il corpo è però anche possibilità di conoscere, di agire, è incontro con l'altro. Se nelle frequenti terapie endovenose l'ago è invadenza, la scelta dell'ago per conquistare un tatuaggio è un riscatto, è riappropriazione del corpo che diventa alleato.

La narrazione getta ponti tra la malattia intesa come processo biologico e la malattia in quanto esperienza vissuta. Solo il

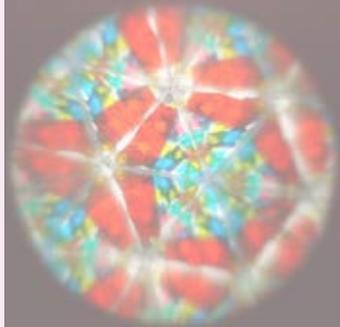
malato può descrivere il territorio in cui si muove, fino a quella linea d'ombra che la malattia traccia, oltre la quale c'è l'ignoto, una forma di resilienza, che non è semplice rassegnazione all'inevitabile, ma mostra la capacità di utilizzare tutti i possibili strumenti per far fronte all'evento malattia continuando a vivere.



Claudia Giust, Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Ancona
 (claudia.giust@ospedaliriuniti.marche.it)

Riferimenti bibliografici

- Charon R, Narrative Medicine. A model for Empaty, Reflection, Profession, and Trust, JAMA, October 17, 2001, Vol 286, N15
- Crocetti G, Conoscere l'adolescenza, Armando Ed, 2011
- Merleau-Ponty M., Fenomenologia della percezione, Bompiani 2003



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Anche in questo numero della rivista, come nel precedente, abbiamo pensato che la rubrica Caleidoscopio potesse arricchirsi allargando il confronto a comprendere, oltre al clinico e al metodologo della ricerca clinica, anche il ricercatore. Questi può aiutarci a ragionare sulle diverse linee di ricerca, i loro vantaggi ed i loro limiti, nel settore della ricerca che ha prodotto il trial clinico che è oggetto di commento. Crediamo che questo confronto avvicini i tre interlocutori nello sforzo di caratterizzare la ricerca traslazionale.

Il Comitato Redazionale

AZITHROMYCIN FOR EARLY PSEUDOMONAS INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS. THE OPTIMIZE RANDOMIZED TRIAL

Mayer-Hamblett NM, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G, Black P, Brown P, Cairns AM, Davis SD, Graff GR, Kerby GS, Orenstein D, Buckingham R, and Ramsey BW; for the OPTIMIZE Study Group

Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(9):1177-1187

RIASSUNTO

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 18 mesi. I soggetti inclusi erano bambini dai 6 mesi ai 18 anni con un primo riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* nell'esame colturale del tratto respiratorio.

La colonizzazione da parte di *Pseudomonas* doveva essere riscontrata nei 40 giorni precedenti l'arruolamento (venivano considerati come nuova infezione un primo riscontro nella vita o un primo riscontro dopo 2 anni di negatività). Sono stati esclusi i pazienti che hanno assunto un macrolide nei 30 giorni precedenti l'arruolamento.

I soggetti arruolati sono stati 221. In seguito a randomizzazione 1:1 (110 con azitromicina, 111 placebo) i pazienti potevano ricevere azitromicina in sospensione orale (3 volte a settimana a 10 mg/kg fino ad un massimo di 500 mg/die) o placebo. Tutti ricevevano al baseline la terapia eradicante con TOBI (300 mg 2 volte al giorno nebulizzato con PARI LC PLUS) per 28 giorni con eventualmente un secondo ciclo di 28 giorni nel caso in cui al 21° giorno di terapia la coltura fosse stata ancora positiva. Lo studio prevedeva 8 visite durante ognuna delle quali veniva eseguita una coltura respiratoria (tamponi orale/espessorato o BAL). L'aderenza alla terapia veniva valutata tramite un diario compilato dalla famiglia.

L'obiettivo primario dello studio era valutare la durata del periodo di tempo fino alla prima riacutizzazione richiedente una terapia antibiotica orale o aerosolica o endovenosa. Per protocollo la riacutizzazione respiratoria veniva definita come la presenza di 1 criterio maggiore tra 4 criteri (riduzione assoluta del FEV1 > del 10% predetto; SpO2 < 90% in aria ambiente o riduzione assoluta > 5%; riscontro di addensamento o atelettasia all'Rx-torace; emottisi) o di due criteri minori di durata maggiore di 3 giorni tra criteri (aumento del lavoro respiratorio; rumori fini all'auscultazione del torace; perdita di peso > 5% o riduzione di un percentile maggiore negli ultimi 6 mesi; aumento della tosse; riduzione della tolleranza all'esercizio fisico; aumento del senso di costrizione al torace o modifiche nell'espessorazione).

Gli obiettivi secondari erano: i) la ricorrenza di positività culturale per *Pseudomonas aeruginosa* dopo il primo quarto di durata della terapia; ii) sicurezza della terapia con azitromicina; iii) frequenza delle riacutizzazioni e delle ricorrenze di positività culturale per *Pseudomonas aeruginosa*; iv) numero dei trattamenti antibiotici e delle ospedalizzazioni; v) variazioni in peso ed altezza e funzionalità polmonare, nello score sui sintomi respiratori, valutato utilizzando il Chronic Respiratory Infection Symptom Score (CRISS).

L'arruolamento è stato interrotto precocemente nel marzo del 2017 per il raggiungimento dell'endpoint primario (in totale sono disponibili 11.8 mesi medi di follow-up) con la dimostrazione di una riduzione del rischio di riacutizzazione del 44% associata all'assunzione di azitromicina.



Non sono state trovate, invece, differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda la ricorrenza della colonizzazione da *Pseudomonas* dopo il primo trattamento né nella prevalenza di fenotipo mucoide. Nessuna differenza inoltre per quanto riguarda le curve di crescita (nonostante il riscontro di un aumento di peso medio di 1.3 kg in più nei primi 6 mesi in bambini che assumevano azitromicina rispetto a chi assumeva placebo) né in termini di FEV₁ % predetto. Infine non è stata rilevata alcuna differenza in termini di eventi avversi o di ospedalizzazioni, con nessun riscontro di deficit uditivi o anomalie elettrocardiografiche in chi assumeva azitromicina rispetto a placebo.

Poiché il trial ha dimostrato una riduzione significativa nel rischio di riasercabazione polmonare e un aumento ponderale migliore nei bambini trattati con azitromicina, con un profilo di sicurezza buono, gli autori propongono questa opzione terapeutica nei pazienti con fibrosi cistica e infezione recente da *Pseudomonas*.

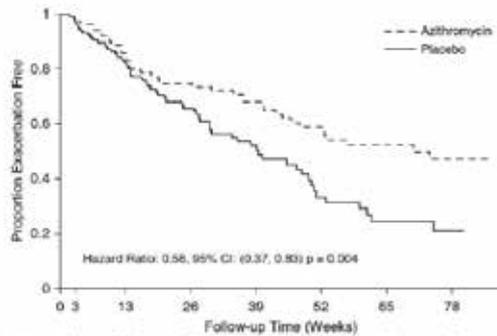


Figure 2. Kaplan-Meier curve of the proportion of participants who remained free of pulmonary exacerbations from baseline to the end of follow-up, CI = confidence interval.

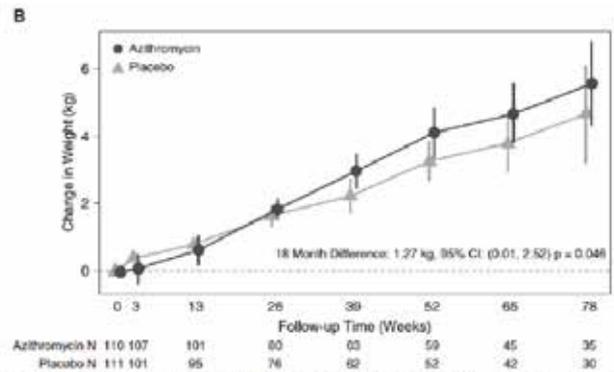


Figure 4. (A) Percentage of participants with Pa-positive cultures over time. (B) Average change in weight over time. Error bars are 95% confidence intervals. CI = confidence interval; Pa = *Pseudomonas aeruginosa*.

Figure E3. Cumulative mean number of protocol-defined pulmonary exacerbations requiring treatment with inhaled, oral, or intravenous antibiotics.

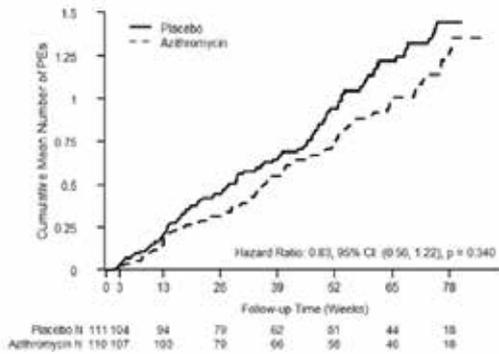


Figure E4. Kaplan-Meier curve of the proportion without Pa recurrence after the first quarter by treatment group.

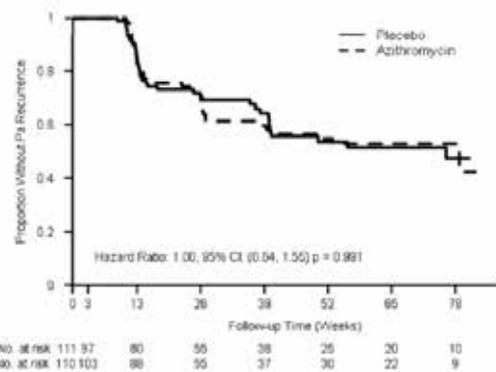
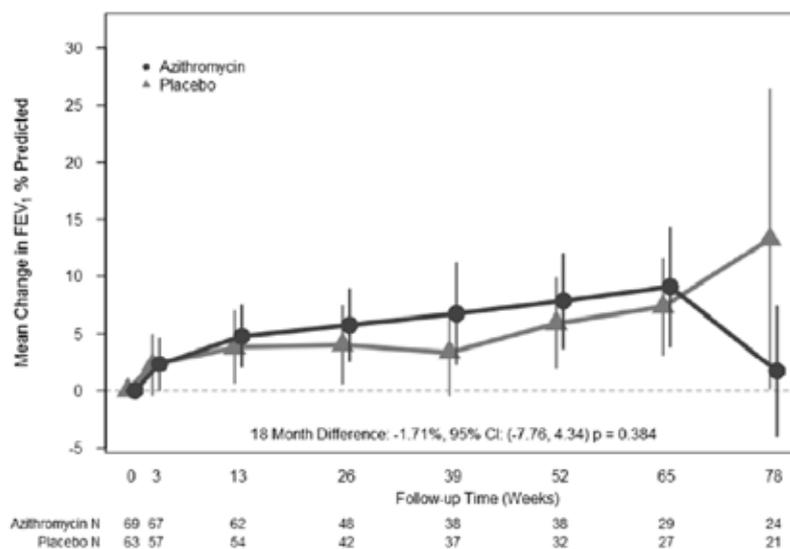


Figure E6. Mean change from baseline in the FEV₁ % predicted over time by treatment group. Bars represent 95% CIs.



IL COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio è ben progettato e potenzialmente molto utile nella pratica clinica, in quanto riguarda uno degli argomenti da sempre molto studiati e per i quali l'attenzione del clinico è sempre molto alta, ossia l'eradicazione della *Pseudomonas Aeruginosa*.

In questo studio viene confrontata una delle opzioni terapeutiche standard per l'eradicazione (ossia cicli di 28/56 giorni di tobramicina inalatoria) in monoterapia alla stessa terapia associata ad azitromicina a scopo anti-infiammatorio (con schema di somministrazione per via orale di 3 volte a settimana).

L'outcome primario è stato raggiunto precocemente e pertanto lo studio è stato interrotto prima che il follow-up previsto fosse completato.

Nonostante il raggiungimento dell'outcome primario fosse così evidente, nessuno degli outcome secondari ha dato risultati positivi, forse anche a causa dell'interruzione precoce del follow-up. In particolare:

- il tasso di eradicazione al termine del primo ciclo terapeutico era uguale nei due gruppi di trattamento. Anche la ricorrenza della colonizzazione da *Pseudomonas* in seguito al primo ciclo era sovrapponibile. Non vi erano inoltre differenze in prevalenza del fenotipo mucoide o in emergenza di altri patogeni tra i due bracci dello studio.
- l'aumento del peso riscontrato nei pazienti trattati con azitromicina non rifletteva tuttavia una differenza statisticamente significativa nei due gruppi in termini di curve di crescita
- nessuna differenza in termini di FEV₁, come d'altronde ci si aspetta in caso di prima infezione da *Pseudomonas*
- nessuna differenza per quanto riguarda l'utilizzo di terapie antibiotiche od ospedalizzazioni

I limiti di questo studio sono fondamentalmente due. L'interruzione precoce del periodo di follow-up che forse, se prolungato, avrebbe potuto dare maggiori informazioni sugli outcome secondari. Inoltre, la maggior parte delle colture è stata effettuata su materiale prelevato tramite tamponi orofaringei che hanno una bassa sensibilità nel riflettere la presenza della *Pseudomonas* nelle basse vie aeree.

La forza dello studio, ossia il raggiungimento dell'obiettivo primario, era particolarmente evidente nelle età più giovani (6 mesi - 3 anni di età), forse anche a causa di una maggiore aderenza alla terapia. Avendo dimostrato la sicurezza di questo farmaco in tutte le fasce d'età è forse quindi da tenere in considerazione che i benefici maggiori si possono ottenere nei primi anni di vita e quindi l'azitromicina data con lo schema di 3 somministrazioni settimanali può rappresentare un'ulteriore arma per l'eradicazione, nel tentativo di evitare la cronicizzazione dell'infezione e le relative conseguenze.

Erica Nazzari, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Lombardia, Milano
(erica.nazzari@policlinico.mi.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si tratta di uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco vs placebo (terapia usuale con tobramicina inalatoria + azitromicina vs terapia usuale + placebo), con interim analysis pre-pianificate (metodo dei "boundaries" di Fleming O'Brien), interrotto precocemente per manifesta superiorità della terapia sperimentale, essendosi registrato un notevole vantaggio dell'azitro vs placebo (HR = 0,56, con riduzione del 44% del rischio di esacerbazione, dunque del tempo mediano alla prima esacerbazione).

Questo disegno cosiddetto "sequenziale" merita senz'altro una spiegazione. Anziché pre-determinare un numero fisso di partecipanti e una durata fissa del trial, in questo genere di studi si prevedono una o più interim analysis (in questo caso ben 7: dopo 16, 31, 47, 63, 79, 94 e 110 eventi) e si pianifica la possibilità di interrompere il trial secondo delle "stopping rules" ben precise. In questo studio la chiusura anticipata dello studio era possibile per tossicità (se il rapporto di rischio osservato fosse maggiore o uguale a 15.71, 3.96, 2.51, 1.88, 1.74, 1.58 e 1.48 a ciascuno dei tempi di analisi) o per efficacia (se il rapporto di rischio fosse uguale o inferiore a 0.06, 0.25, 0.39, 0.50, 0.58, 0.63 e 0.68 a ciascuno dei tempi di analisi). I valori qui presentati, calcolati con apposito software, garantiscono che se lo studio fosse arrivato al suo termine (137 soggetti per braccio di trattamento) il valore totale di alfa (errore di primo tipo) sarebbe comunque stato uguale a quello di un corrispondente studio tradizionale. Va infatti ricordato che il fatto di analizzare per ben sette volte i risultati in corso, oltre all'analisi finale, richiede necessariamente un adeguamento di alfa (e dunque di p) per evitare il grave inconveniente legato ai confronti multipli.

La randomizzazione è stata eseguita con un programma di minimizzazione e stratificata per classi di età.

L'analisi dei risultati prevedeva l'utilizzo di un modello multivariato di Cox, condotta secondo Intention to treat (principio dell'intenzione al trattamento). In ogni caso anche l'adozione di un'analisi "per protocol" avrebbe dato risultati ancora più favorevoli alla nuova terapia proposta.

Alcuni punti critici

Nonostante il buon risultato sull'outcome primario, gli outcome secondari non sembrano confermare pienamente questo risultato. L'outcome microbiologico non è diverso tra i 2 bracci.

Si è rilevato un discreto numero di withdrawals (12% nel gruppo sperimentale e 18% nel gruppo di controllo) e di trattamenti ancora in corso al termine dello studio (rispettivamente 56% e 55% nel gruppo di controllo). Soltanto il 32% e il 27% dei pazienti hanno completato l'intero ciclo previsto di 18 mesi. Questo si spiega con le "uscite precoci" dall'analisi, che



comprendono gli abbandoni, ma anche le interruzioni per termine dello studio, che aveva un tempo di reclutamento inferiore ai tre anni a fronte di un follow up di un anno e mezzo.

Dal punto di vista della safety, colpisce l'altissima proporzione di adverse events: in questa voce rientrano però non solo gli effetti collaterali inattesi, ma anche le ospedalizzazioni e tutte le manifestazioni patologiche note, legate alla malattia, in altre parole gli outcome avversi. Curiosamente le anomalie elettrocardiografiche sembrano nettamente più frequenti nel gruppo placebo.

In conclusione, spetta naturalmente ai clinici decidere se aggiungere al già importante carico terapeutico dei pazienti FC un'ulteriore terapia consistente in tre somministrazioni settimanali di azitromicina per un anno e mezzo; e questa è la durata del follow up dello studio: poi come continuare?

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE

La ricerca pubblicata sul numero dell-11 giugno dell'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine valuta l'efficacia della azitromicina nel ridurre il numero di recrudescenze polmonari da infezioni precoci da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), quando somministrata in associazione con una soluzione inalatoria di tobramicina. Mayer-Hamblett e coll. hanno condotto uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco su 221 giovani pazienti affetti da fibrosi cistica in un range di età dai 6 mesi ai 18 anni ed hanno osservato una riduzione del 44% del rischio di esacerbazioni polmonari e un incremento significativo del peso corporeo nel gruppo trattato con azitromicina. Non hanno invece registrato variazioni significative della colonizzazione da Pa e a questo riguardo gli autori sottolineano come esistano scarse evidenze dell'efficacia anti-Pa della azitromicina. Non sono state inoltre osservate differenze nelle variazioni di FEV₁ tra i bracci di trattamento, né sono stati evidenziati significativi effetti tossici da parte della azitromicina. Gli autori fanno correttamente notare come questo studio vada interpretato con una certa cautela a causa della sua relativamente breve durata, determinata dall'interruzione precoce del trial dovuta al raggiungimento dei limiti di efficacia previsti.

Nel complesso questo articolo sembra dimostrare che la combinazione azitromicina + tobramicina sia di beneficio per pazienti in età pediatrica, soprattutto per quanto riguarda il rischio di esacerbazioni infettive da Pa. Non fornisce tuttavia parametri di valutazione riguardo ai possibili effetti nel lungo termine sull'evoluzione del danno infettivo/infiammatorio polmonare nella tipologia dei pazienti in esame. A questo riguardo, dati della letteratura ci dicono che in uno studio condotto per tre mesi in una coorte di 60 pazienti FC adulti randomizzati in doppio cieco, azitromicina vs placebo, l'azitromicina ha rallentato il declino della funzione respiratoria, ridotto i livelli di proteina C reattiva, oltre che la necessità di somministrazione di antibiotici per via endovenosa (Wolter et al., *Thorax* 2002;57:212-216). Anche in questo studio, nel quale l'azitromicina è stata somministrata in monoterapia, è emerso il dato riportato nell'articolo di Mayer-Hamblett del mancato effetto dell'azitromicina sull'entità della carica batterica. D'altro canto, in uno studio randomizzato su 260 pazienti CF non infettati con Pa, l'azitromicina dopo 28 giorni di trattamento ha determinato una riduzione significativa di una serie di indici serici di infiammazione (Ratjen F. et al., *Chest* 2012;142:1259-1266).

Queste osservazioni cliniche sembrano coerenti con quanto emerso in una serie di studi in vitro, preclinici e in vivo che hanno evidenziato proprietà modulanti della risposta immuno-infiammatoria da parte dell'azitromicina, la quale sembra essere in grado di regolare funzioni di monociti/macrofagi e leucociti neutrofilici polimorfonucleati (PMN), cellule chiave nello sviluppo e risoluzione della risposta infiammatoria. In vitro, l'azitromicina inibisce la secrezione di interleuchina (IL)-1 e l'attivazione dell'inflammasoma in monociti umani (Murphy BS et al., *J Antimicrob Chemother* 2008;61:554-560 - Feola DJ et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2437-2447 - Cory TJ et al., *J Cyst Fibros* 2014;13:164-171). Inoltre, in studi effettuati in pazienti affetti da broncopatia cronica ostruttiva, l'azitromicina ha stimolato l'attività fagocitica dei macrofagi alveolari nei riguardi di PMN e cellule epiteliali bronchiali, entrambi in una condizione di apoptosi, oltre che ridurre l'apoptosi delle cellule epiteliali bronchiali e la concentrazione di citochine infiammatorie circolanti (Hodge S et al., *Eur Resp J* 2006;28:486-495 - Hodge S et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:139-148). Nel caso dei PMN, in uno studio su volontari sani la somministrazione di azitromicina ha inibito meccanismi ossidativi e favorito l'apoptosi di queste cellule fino a 28 giorni dopo l'ultima somministrazione (Culić O et al., *Eur J Pharmacol* 2002;450:277-289). Dati sostanzialmente comparabili sono stati ottenuti dopo la somministrazione di azitromicina a un piccolo gruppo di pazienti con broncopatia cronica ostruttiva (Parnham MJ et al., *Eur J Pharmacol* 2005;517:132-143).

Un'analisi complessiva dei dati sperimentali e clinici fornisce quindi un quadro che potrebbe portare a concludere che l'azitromicina possa migliorare la condizione dei pazienti con FC, non soltanto per le sue proprietà antimicrobiche, ma piuttosto attraverso la modulazione di alcuni meccanismi dell'immunità innata e la promozione di processi tipici della risoluzione della risposta infiammatoria come la fagocitosi dei PMN apoptotici da parte dei macrofagi, altrimenti definita con il termine efferocitosi.

I dati prodotti dagli sperimentatori, tuttavia, pongono alcuni interrogativi ai quali i clinici dovrebbero cercare di dare risposta:

1. Quali caratteristiche cliniche dovrebbero avere i pazienti FC per beneficiare in maniera ottimale di un trattamento con azitromicina? A questo riguardo, sono mai state osservate correlazioni tra classe di mutazione e risposta al farmaco?
2. In quali circostanze, per quanto tempo e con quali intervalli è opportuno somministrare l'azitromicina ai pazienti FC?
3. Quali biomarcatori andrebbero determinati per valutare l'efficacia di un trattamento con azitromicina?

4. Oltre alla tobramicina per inalazione riportata nel lavoro di Mayer-Hamblett e coll., in associazione con quali altri antibiotici potrebbe essere l'azitromicina somministrata ai pazienti FC e in quali circostanze?
5. L'associazione di azitromicina con modulatori di CFTR potrebbe fornire ulteriore beneficio ai pazienti con FC?

Aldilà degli interrogativi, rimane comunque l'evidenza, confermata dallo studio di Mayer-Hamblett e coll., che le particolari proprietà farmacologiche dell'azitromicina rendano questa molecola un utile strumento per i clinici che quotidianamente affrontano il difficile compito di trattare i pazienti affetti da fibrosi cistica.

Mario Romano, Lab. Medicina Molecolare del Centro di Scienze dell'Invecchiamento e Medicina Traslazionale, Università di Chieti (mromano@unich.it)

A 3-YEAR PROGNOSTIC SCORE FOR ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocin MN

J Cyst Fibros 2017; 16:702-708

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio francese aveva lo scopo di sviluppare uno score prognostico che potesse fungere da strumento predittivo a 3 anni riguardo il rischio di morte o di trapianto in pazienti adulti affetti da fibrosi cistica. I dati utilizzati sono stati ricavati dal Registro Francese della Fibrosi Cistica che contiene 8000 pazienti dal 1992 (e quindi rappresentativo del 90% circa di tutti i soggetti francesi affetti da fibrosi cistica).

I pazienti inclusi erano soggetti che avevano compiuto diciotto anni al 31 dicembre del 2010 e per i quali erano disponibili dati completi nel registro al 31 dicembre 2013. Una volta selezionati tali pazienti sono stati esclusi i soggetti che avevano ricevuto un trapianto bi-polmonare prima del 2010 e quelli persi al follow-up tra il 2011 e il 2013. E' stato quindi sviluppato un modello di regressione multivariato per predire l'outcome di interesse (ossia rischio di morte o di trapianto bi-polmonare entro la fine del 2013). I fattori predittori derivanti da questo modello sono stati combinati in uno score prognostico utile ai fini clinici.

I pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione/esclusione e che quindi sono stati inclusi nello studio erano 2096. Il modello predittivo includeva 3 predittori direttamente correlati a caratteristiche cliniche: FEV₁, BMI e colonizzazione da *Burkholderia cepacia*. In aggiunta sono state incluse 5 variabili terapeutiche: corticosteroidi orali, ossigenoterapia a lungo termine, ventilazione non invasiva, numero di cicli di antibiotico-terapia endovenosa, numero di giorni di ospedalizzazione all'anno.

E' stato quindi sviluppato uno score prognostico calcolato sugli 8 predittori e in base al quale i pazienti sono stati classificati in 3 gruppi di rischio: score compreso tra 0 e 1.5 (rischio di morte/trapianto inferiore al 2%), score compreso tra 2 e 3.5 (rischio di morte/trapianto compreso tra 7 e 15%), score superiore e uguale 4 (rischio di morte/trapianto compreso tra 33% e 100%). L'accuratezza dello score prognostico era risultata significativamente superiore rispetto a quella data dai singoli predittori e in particolare rispetto a quella ottenuta dal solo FEV₁ inferiore al 30% del predetto.

Gli autori concludono auspicando la validazione di questo score, da condurre in paesi diversi con sistemi sanitari differenti.



Table 1
Characteristics of 2096 adult CF patients in 2010 according to vital status on December 31st 2013.

Patient characteristics	Missing data (%)	Total n = 2096 (%)	Alive without LT n = 1828 (%)	Death or LT n = 268 (%)	p value
Gender, Male	0	1101 (52.5)	960 (52.5)	141 (52.6)	1
CFTR genotype	0				<0.001
Classes 1-3		1373 (65.5)	1165 (63.7)	208 (77.6)	
Classes 4/5		254 (12.1)	238 (13.0)	16 (6.0)	
Classes unknown		469 (22.4)	425 (23.3)	44 (16.4)	
Airway colonization	0	2013 (96.0)	1747 (95.6)	266 (99.3)	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	133 (6.6)	98 (5.6)	35 (13.2)	<0.001
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	641 (31.8)	556 (31.8)	85 (32.0)	0.02
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	69 (3.4)	51 (2.9)	18 (6.8)	<0.001
<i>Non-tuberculous mycobacteria</i>	0	95 (4.7)	79 (4.5)	16 (6.0)	0.009
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1319 (65.5)	1102 (63.1)	217 (81.6)	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1290 (64.1)	1136 (65.0)	154 (57.9)	0.001
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	203 (10.1)	166 (9.5)	37 (13.9)	0.001
Comorbidities	0	2007 (95.8)	1741 (95.2)	266 (99.3)	0.004
Cirrhosis	0	98 (4.9)	77 (4.4)	21 (7.9)	<0.001
Insulin-treated diabetes	0	343 (17.1)	256 (14.7)	87 (32.7)	<0.001
Pancreatic insufficiency	0	1758 (87.6)	1504 (86.4)	254 (95.5)	<0.001
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	12 (0.6)	378 (18.9)	302 (17.5)	76 (28.7)	<0.001
Hemoptysis	9 (0.4)	204 (10.2)	152 (8.8)	52 (19.5)	<0.001
Pneumothorax	9 (0.4)	29 (1.5)	19 (1.1)	10 (3.8)	<0.001
Depression	30 (1.4)	147 (7.3)	114 (6.6)	33 (12.6)	<0.001
FEV ₁ , % predicted ^a	144 (6.9)	58.3 (39.4-79.8)	63.3 (44.9-82.3)	29.1 (22.2-36.3)	<0.001
FVC, % predicted ^a	150 (7.2)	79.0 (62.2-95.2)	82.4 (67.0-97.7)	50.3 (38.6-60.6)	<0.001
Age (years) ^a	0	25.5 (21-32.3)	25 (21-32)	26.5 (22-33)	0.02
Height (cm) ^a	84 (4.0)	167 (160-173)	167 (160-173)	165.9 (160-172)	0.26
Weight (kg) ^a	63 (3.0)	56 (50-63)	57 (51-64)	51 (46-57)	<0.001
BMI (kg/m ²) ^a	92 (4.4)	20.2 (18.5-22.1)	20.4 (18.9-22.3)	18.4 (17.3-20.0)	<0.001
Number of IV antibiotics courses/year ^a	22 (1.0)	1 (0-2)	1 (0-2)	3 (2-5)	<0.001
Number of IV antibiotics days/year ^a	76 (3.6)	14 (0-30)	0 (0-28)	45 (21-75)	<0.001
Number of days of hospitalization/year ^a	327 (15.6)	0 (0-23)	0 (0-1)	2 (1-3)	<0.001
Azithromycin	10 (0.5)	1254 (59.8)	1056 (58.1)	198 (74.2)	<0.001
Non-invasive ventilation	11 (0.5)	127 (6.1)	51 (2.8)	76 (28.5)	<0.001
Long-term oxygen therapy	11 (0.5)	230 (11.0)	97 (5.3)	133 (49.8)	<0.001
Oral corticosteroids	13 (0.6)	171 (8.2)	125 (6.9)	46 (17.3)	<0.001
Inhaled therapies	0	1873 (89.4)	1618 (88.5)	255 (95.1)	0.001
Inhaled antibiotics	0	1122 (59.9)	928 (57.4)	194 (76.1)	<0.001
Inhaled corticosteroids	0	1012 (54.0)	868 (53.6)	144 (56.5)	0.003

FEV₁ %: forced expiratory volume in 1 s as percentage of predicted values.

FVC %: forced vital capacity as percentage of predicted values.

BMI: body mass index.

IV: intravenous.

CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

LT: lung transplantation.

^a Continuous variables, median (interquartile range).

Table 3
Risk score for prediction of within 3-year death or lung transplantation in adults with CF.

	Coefficient	Odds ratio (95% CI)	p-value	Score
FEV ₁ , % predicted			<10 ⁻³	
>= 60	0	1		0
[30-60]	1.60	4.97 (2.53-9.74)		1.5
<30	2.99	19.91 (9.79-40.49)		3
BMI (kg/m ²)			<10 ⁻³	
>= 18.5	0	1		0
[16-18.5]	0.70	2.01 (1.41-2.86)		0.5
<16	1.21	3.36 (1.62-6.97)		1
<i>Burkholderia cepacia</i> colonization			0.01	
Test negative	0	1		0
Test positive	1.08	2.96 (1.45-6.03)		1
No test	-0.10	0.90 (0.19-4.35)		0
Number of intravenous antibiotics courses/year			<10 ⁻³	
0	0	1		0
[1-2]	0.61	1.84 (1.07-3.18)		0.5
>2	1.37	3.92 (2.29-6.72)		1
Hospitalization (yes vs no)	0.33	1.39 (0.95-2.03)	0.09	0.5
Oral corticosteroids (yes vs no)	0.80	2.20 (1.35-3.58)	10 ⁻³	1
Long-term oxygen therapy (yes vs no)	1.12	3.08 (2-4.73)	<10 ⁻³	1
Non-invasive ventilation (yes vs no)	0.69	1.99 (1.16-3.42)	0.01	1

COMMENTO DEL CLINICO

Negli ultimi 20-30 anni la storia dei pazienti affetti da fibrosi cistica è cambiata. Morbilità e mortalità, che prima riguardavano bambini fin dalle prime epoche della vita, ora interessano prevalentemente soggetti di età adulta. Nonostante la codifica di standard di cura abbia permesso notevoli miglioramenti nella diagnosi e cura di questa malattia, morbilità e mortalità nell'età adulta sono ancora fattori da tenere in alta considerazione.

Lo scopo di questo studio è pertanto potenzialmente molto utile al clinico. Come già riconosciuto dagli autori stessi questo studio ha dei punti di forza e dei limiti non del tutto trascurabili. I punti di forza sono sicuramente la numerosità del campione e l'utilizzo del Registro che è ben rappresentativo della popolazione affetta da fibrosi cistica (in Francia), l'utilizzo di metodi di studio chiari e verificabili e lo sviluppo di uno score prognostico di facile fruibilità clinica.

Vi sono tuttavia limiti che, secondo il mio parere, non sono trascurabili:

- Nel Registro non erano raccolte informazioni inerenti l'attività fisica quotidiana e la tolleranza all'esercizio fisico. Nel paziente adulto il test da sforzo e il 6MWT sono due potenziali predittori importanti da tenere in considerazione quando si valuta la prognosi di questi pazienti.
- Credo sia importante includere nello score prognostico per l'età adulta, avendo a che fare con una popolazione in costante crescita sia in numero che come età media, le comorbidità dovute all'avanzamento dell'età e alle ingenti terapie assunte in modo cronico negli anni che sempre più si associano alle "classiche" complicanze della fibrosi cistica.
- Nei prossimi anni si prevede un drastico cambiamento nell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da fibrosi cistica dovuto allo studio ed eventuale ingresso in commercio di terapie che vanno ad agire sul difetto di base. Per ovvi motivi epidemiologici questo studio e quindi lo score che ne deriva non li ha potuti tenere in considerazione.

In conclusione si tratta di uno studio ben condotto che evidenzia la necessità, in quest'epoca in cui la popolazione adulta ha superato in numerosità quella pediatrica e che vede l'aspettativa di vita prolungarsi sempre di più, di poter disporre di strumenti utili a predire l'andamento di una popolazione destinata ad invecchiare. E' sicuramente necessario tuttavia rivedere lo score estendendolo anche ad altri paesi e tenendo in considerazione ulteriori variabili emergenti negli ultimi/prossimi anni.

Erica Nazzari, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Lombardia, Milano
(erica.nazzari@policlinico.mi.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Lo studio sembra ben costruito, con metodi chiari e condivisibili. E' un ulteriore tentativo, e in questo si aggiunge ai precedenti, di predire attraverso dati di registro la prognosi futura dei malati di FC: in questo caso la durata della vita (libera da trapianto) nei soggetti adulti.

Oltre 2000 soggetti, 42 variabili prognostiche. Tutte le variabili significativamente associate con l'outcome in un'analisi univariata preliminare (con $p < 0,25$) vengono immesse nel modello multivariato di regressione logistica. I numerosi dati mancanti vengono stimati con il metodo delle "enchained equations" (in pratica viene inserito arbitrariamente il valore più probabile sulla base delle altre covariate).

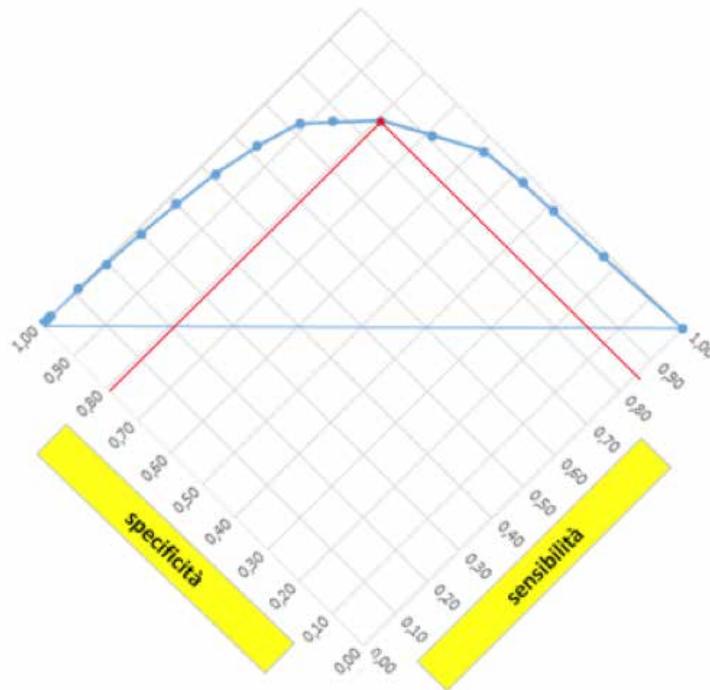
Dopo aver suddiviso il campione in 10 sottocampioni random, nove di questi vengono usati per derivare il modello e il decimo per la sua validazione. L'operazione viene ripetuta 10 volte, ogni volta utilizzando un differente sottocampione come set di validazione; alla fine si procede a un calcolo dei valori medi.

Le 8 variabili promosse dal modello multivariato (FEV_1 , BMI, Burkholderia cepacia colonization, number of intravenous antibiotics courses/year, number of days of hospitalization/year, oral corticosteroids, long-term oxygen therapy, non-invasive ventilation) permettevano la stima della probabilità di andare incontro all'outcome nei 3 anni di follow up dello studio. Questa probabilità viene poi sinteticamente riassunta come "alto, medio o basso rischio". Infine, è forse questa la cosa più interessante per il clinico, si procede alla costruzione di uno score prognostico di facile fruibilità, con valori compresi tra 0 e 10 punti.

L'area sotto la curva ROC (AUC, c-statistic), che indica la capacità discriminatoria del modello, è pari a 0,91. Notare come il solo FEV_1 abbia AUC 0,84! (Tabella 2 del materiale supplementare).

Inoltre vengono eseguite delle sensitivity analysis, sia per confrontare i 184 soggetti persi al follow up con quelli rimasti nello studio (tabella 3 del materiale supplementare), sia per distinguere l'influenza separata delle variabili predittive sulle due componenti dell'outcome (la morte e il trapianto di polmone, tabelle 4 e 5 del materiale supplementare).

Grazie ai dati forniti nella figura 1 del materiale supplementare, siamo in grado di rappresentare graficamente, qui di seguito, la curva ROC corrispondente al modello costruito nell'articolo. Per maggiore chiarezza si è operata una rotazione di 45 gradi del grafico ROC. Il miglior cut-off (punto rosso, il più in alto della curva) corrisponde al punteggio di almeno 3, per il quale si ha una sensibilità di 85,4% (IC 95% 81,2% - 89,7%) e una specificità di 79,2% (IC 95% 77,3% - 81,0%). Per il campione considerato (268 eventi su 2096, 12,8%), il valore predittivo positivo è pari a 37,5% (IC 95%: 34,6% - 40,6%) e il valore predittivo negativo a 97,4% (IC 95%: 97,0% - 97,7%).



Curva ROC (rotazione di 45°). Elaborazione personale di dati dell'articolo. Vedi testo.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE

L'approccio al paziente affetto da fibrosi cistica (FC) è sempre più articolato e complesso, orientato verso una gestione tailored sulle caratteristiche del singolo soggetto. Nel percorso di cura, il trapianto di polmone ha rafforzato il suo ruolo in termini di miglioramento della qualità e di aumento della quantità della vita. La varietà di quadri clinici della popolazione FC rende assai difficile individuare il corretto timing al trapianto di polmone: incidono le caratteristiche della malattia *per sé*, le diverse classi di età coinvolte, la modificazione di presentazione e lo sviluppo negli ultimi anni di nuove strategie terapeutiche. In questo scenario, è facile comprendere l'importanza di individuare uno o più fattori capaci di guidare la scelta dei candidati a trapianto. La ricerca in quest'ambito è tutt'altro che semplice.

Innanzitutto occorre considerare la necessità di individuare tre momenti ben distinti nel percorso al trapianto: il *referral* del soggetto al centro trapianti, la sua iscrizione in lista d'attesa e il trapianto in sé. La Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e Polmone (International Society for Heart and Lung Transplantation) ha aggiornato nel 2014 le indicazioni per la selezione dei candidati a trapianto di polmone. Tale documento ha mantenuto la veste di una consensus di opinioni di esperti e non di linee guida proprio per l'assenza di evidenze robuste. Per quanto riguarda il paziente FC, le indicazioni al riferimento al centro trapianti si articolano tra il deficit funzionale cardio-respiratorio (FEV_1 , test del cammino, ipertensione polmonare) e problematiche invece patologia-correlate (antibiotico-resistenza, stato nutrizionale, emottisi, pneumotorace). Il timing dell'iscrizione in lista coincide con l'instaurarsi dell'insufficienza respiratoria e/o cardiovascolare ma figura anche la frequenza delle ospedalizzazioni. L'intervallo tra iscrizione e trapianto è ampiamente variabile dipendendo non solo dalle caratteristiche di malattia del soggetto e dalle sue richieste, ma soprattutto dalla disponibilità di organi e dal sistema di allocazione in uso. Pertanto occorre considerare la possibilità di peggioramento o miglioramento delle condizioni cliniche tra il momento dell'iscrizione in lista e l'intervento.

In secondo luogo, la discussione sul ruolo del trapianto deve tenere conto dell'outcome a medio e lungo termine dopo l'intervento. In altre parole, considerare l'atto chirurgico come endpoint di una ricerca rischia di non valutare l'importanza che il soggetto abbia un vantaggio dal trapianto. Questo concetto, con tutti i limiti che ha mostrato, è stato colto e tradotto chiaramente dal lung allocation score (LAS): un punteggio che concilia la necessità di trapianto per il paziente con la probabilità di sopravvivenza dopo trapianto per quel paziente. In altre parole, evitare che il rischio di mortalità ipotizzato senza trapianto, sia non modificato, o aumentato, dall'eventuale trapianto stesso.

Infine, l'approccio al tema del trapianto di polmone deve tenere in considerazione i fattori locali che hanno

impatto sui diversi programmi nazionali. Nel 2007 in Francia l'abituale sistema di allocazione degli organi è stato affiancato da una procedura di alta emergenza per rendere prioritaria la posizione di pazienti critici in lista di attesa.

L'articolo di Nkam L. et al. si prefigge lo scopo di sviluppare un modello predittivo a tre anni del rischio di morte o di trapianto in una popolazione FC. Individua una popolazione di pazienti FC adulti, non trapiantati in precedenza, per i quali siano disponibili i dati nel French Cystic Fibrosis Registry al 31/12/2010. Individuate 42 covariate, queste sono analizzate in relazione all'outcome (morte o trapianto) al 31/12/2013. Su 2096 pazienti, i decessi sono 55, i soggetti sottoposti a trapianto di polmone 213, e 184 i soggetti persi. Dopo regressione logistica multivariata gli Autori presentano un modello costituito da tre predittori direttamente correlati al paziente e da cinque al trattamento. Dall'analisi pesata di queste variabili, è proposto un punteggio e la stratificazione dei pazienti in tre categorie di rischio: basso, intermedio o alto.

La difficoltà di estrapolare tali risultati è dettata dal fatto che il rischio di morte è legato alle condizioni di malattia, mentre il rischio di andare a trapianto è dettato, oltre che dallo stato del paziente, dalla scelta dello specialista di porre l'indicazione e dalla successiva disponibilità dell'organo. Nell'articolo di Nkam non sono chiariti indicazioni e controindicazioni al trapianto, tempi di attesa e i dati di sopravvivenza e qualità di vita nei pazienti trapiantati. Dall'analisi separata dei decessi e dei trapianti, alcuni fattori di rischio compaiono solo nella popolazione trapianto proprio perché parte del percorso d'iscrizione in lista. Dall'altra parte, l'indice di massa corporea presente in entrambi i gruppi ha un impatto potenzialmente opposto sui due endpoint. Più in generale, è difficile valutare il risvolto clinico e teorico delle covariate considerate; non è chiaro come e se siano categorizzati eventuali miceti diversi dall'*Aspergillus fumigatus* o perché non ci sia una distinzione tra le species di *B. cepacia*, per le implicazioni rispetto ad andamento clinico e indicazione a trapianto. Le comorbidità individuate non hanno una gradazione di gravità, né una distinzione rispetto al gruppo polmone-specifiche. Infine, non sono considerati né il test del cammino né lo stato cardiologico dei soggetti. Sostanzialmente un FEV₁ inferiore al 30% resta il maggior predittore di rischio. Le classi a basso e intermedio rischio sono convincenti in termini di potenziale ricaduta clinica, meno la classe a rischio elevato per la quale è indicato un range tra il 33% e 100%.

In conclusione, il lavoro è ben condotto e sicuramente stimola la ricerca in quest'ambito di grande importanza e attualità. Apporta un vantaggio nell'approccio al paziente FC, nell'individuazione delle categorie di pazienti, ma non è convincente come strumento clinico nella valutazione dei pazienti che necessitano di trapianto e soprattutto che se ne beneficeranno. Certamente coglie bene la multidimensionalità del problema FC e della complessità di tali pazienti, sebbene tralasci di comprendere nell'analisi variabili di grande interesse quali l'imaging polmonare, classico e funzionale, e la funzione cardiorespiratoria nel suo insieme.

Alessandro Palleschi, Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone, Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
(alessandro.palleschi@policlinico.mi.it)



Utilizzo dei registri di patologia per la ricerca clinica in FC

I registri di patologia in FC sono strumenti organizzati di raccolta e conservazione di dati predefiniti, relativi alle condizioni socio-sanitarie dei pazienti, ottenuti da molteplici fonti nell'ambito del sistema sanitario nazionale. Essi rappresentano preziose fonti d'informazioni a cui i ricercatori possono attingere per meglio indagare la storia naturale della malattia, l'esito delle terapie e gli outcome a lungo termine. Al giorno d'oggi esistono registri di FC negli Stati Uniti, in Canada, in Europa e in Australia.

Sul Journal of Cystic Fibrosis è stata recentemente pubblicata una review (1) sul ruolo dei registri FC nel facilitare la ricerca comparativa sull'effectiveness dei trattamenti (cioè efficacia ed effetti avversi dei diversi trattamenti quando vengono utilizzati su larga scala nella real life), gli studi osservazionali prospettici e nel valutare le variazioni dell'assistenza sanitaria fornita ai pazienti. Ne vengono messi in evidenza vantaggi e limiti con potenziali bias.

I. DATI DI REGISTRO COME IMPORTANTE FONTE PER RICERCHE COMPARATIVE DI EFFECTIVENESS

Gli studi basati su dati di registro riescono a superare alcuni limiti che le ricerche su malattie relativamente rare hanno, quali:

- la scarsa campionatura di pazienti arruolabili in uno o pochi centri, il che li rende di scarso valore o addirittura impossibili da realizzare
- possibile non riproducibilità nella real life dei risultati ottenuti su un piccolo campione di pazienti inclusi in uno studio.

I registri, inglobando dati di tanti anni, di tanti pazienti, seguiti in tanti centri, sono uno dei migliori strumenti per la realizzazione sia di ricerca comparativa di effectiveness (efficacia nella real life di un intervento, che può essere diversa dall'efficacia riscontrata nel setting limitato di uno studio), sia di studi epidemiologici osservazionali. Questi studi dovrebbero sempre seguire i trials clinici, in quanto mentre a questi ultimi spetta il compito di stabilire/confermare l'efficacia di un intervento/trattamento in un campione di pazienti, gli studi su registro devono fornire l'evidenza di quali di questi interventi sono effettivamente utili nella real life.

Ricerca di effectiveness comparativa per valutare le variazioni dell'assistenza sanitaria fornita ai pazienti

Con i dati di registro si possono valutare e confrontare i diversi approcci di trattamento e management dei pazienti FC dei vari centri, mettendoli in correlazione con specifici outcome. Uno studio precursore di ciò risale ai lontani anni '70 e ha confrontato il management nutrizionale di pazienti seguiti a Toronto e Boston. I pazienti seguiti a Toronto seguivano un programma nutrizionale che prevedeva un maggiore intake di grassi e a lungo andare questo migliorava la loro crescita e aumentava la sopravvivenza, nonostante sovrapponibili fossero gli outcome di funzionalità polmonare. Questo studio ha aperto la strada a diversi cambiamenti nella gestione nutrizionale dei pazienti FC. In questa direzione si sono mossi il registro tedesco e americano. Lo studio longitudinale prospettico basato su registro tedesco (2) ha mostrato la correlazione tra malnutrizione (wasting e/o stunting) e infezione da *Pseudomonas aeruginosa* con una più accentuata riduzione della funzionalità respiratoria. Lo studio basato su registro americano (3) ha mostrato dati simili sulla correlazione fra malnutrizione e deterioramento della funzionalità respiratoria (FEV₁) in bambini FC prepuberi. Altro studio longitudinale prospettico più recente basato sul registro americano (4) ha mostrato che una migliore statura a 4 anni di età correla positivamente con un migliore stato nutrizionale, una migliore funzionalità respiratoria e una maggiore sopravvivenza all'età di 18 anni. Questi studi hanno sicuramente favorito una modifica delle pratiche assistenziali improntate ad una maggior cura dello stato nutrizionale dei pazienti FC.

Altri studi di registro hanno valutato il tipo di monitoraggio clinico, la frequenza di ospedalizzazioni e l'uso di antibiotici e altre terapie croniche in FC. Uno di questi (basato su dati del registro nordamericano) ha mostrato come ci sia molta eterogeneità nei centri americani relativamente al numero e modalità di visite cliniche di routine, alle terapie antibiotiche e alle altre terapie croniche effettuate nei pazienti FC. Rilevante è risultato il fatto di aver dimostrato che i pazienti seguiti nei centri che tendono a fare più visite di controllo e un maggior numero di cicli antibiotici ev. hanno una migliore funzionalità polmonare media. Una simile associazione è stata confermata da uno studio basato su registro britannico. Uno studio su registro canadese ha invece mostrato, su più larga scala, che i pazienti con esacerbazione polmonare trattati con antibiotici ev. per più di 14 giorni hanno un più significativo incremento/recupero della funzionalità respiratoria rispetto a quelli sottoposti a terapia più breve.

Un recente studio sul registro britannico ha suggerito come il ranking di 34 centri FC per adulti del Regno Unito (5), che viene pubblicato annualmente e che è basato sui valori di FEV₁, è inficiato dalle diverse caratteristiche dei pazienti; infatti, tali differenze diventano minime se si effettuano delle analisi "aggiustate" per tali differenze. Nonostante le preziose informazioni

ricavate, in generale un approccio basato sugli studi di registro per valutare specifici aspetti dei vari modelli di cura per i pazienti FC nella real life, e identificare eventuali approcci più efficaci rispetto ad altri nel migliorare il loro stato di salute, deve ancora essere ben sviluppato.

Ricerca di effectiveness comparativa per valutare le terapie nei pazienti FC

Nelle ultime decadi la ricerca in FC ha portato all'introduzione di nuove terapie che hanno notevolmente aumentato il carico di cure per i pazienti. Le raccomandazioni sul loro utilizzo sono state fornite da linee guida, ma queste non chiariscono il quesito se queste terapie hanno uguale efficacia, hanno azione "additiva" le une rispetto alle altre, o se possono essere interscambiabili. Anche su questo aspetto un pò di aiuto lo hanno dato gli studi su registro. Ad esempio, uno studio canadese (6) ha mostrato un'efficacia sovrapponibile di due diversi schemi di trattamento con tobramicina inalatoria nel prevenire la colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* e nel favorirne l'eradicazione in bambini FC con recente infezione, suggerendo quindi la preferenza per l'utilizzo dello schema che prevede un periodo più breve di terapia (28 giorni), con dose più alta.

Uno studio su registro britannico del 2012 ha confermato l'effectiveness dell'uso della tobramicina inalatoria nei pazienti cronicamente colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa*, mostrando una ridotta mortalità rispetto a pazienti nei quali non veniva riportato l'utilizzo.

Gli autori della review sottolineano come in un'era in cui sono aumentati gli antibiotici inalatori disponibili e i pazienti che praticano una terapia inalatoria cronica continua con più antibiotici a rotazione (con possibili maggiori problemi di aderenza alle cure), rispetto a quelli che praticano una monoterapia intermittente (es. tobramicina a mesi alterni), sarebbero auspicabili studi di registro per valutare su larga scala nella real life se questi nuovi approcci sono effettivamente più vantaggiosi e per quali outcome a breve e lungo termine.

Ricerca di effectiveness comparativa per valutare le terapie genotipo-specifiche nei pazienti FC

La terapia con potenziatori e correttori specifici della proteina CFTR ha preso ormai corpo negli ultimi anni. Si tratta di farmaci che "promettono" di cambiare la vita a molti sottogruppi pazienti FC, ma a discapito di un ulteriore aumento del carico di cure e di elevati costi. In quest'area gli studi di registro diventano importanti poiché è fondamentale la valutazione dell'effectiveness e della sicurezza su larga scala nella real life e a lungo termine. Una valutazione preliminare basata sul registro americano ha mostrato un significativo minore declino della funzionalità respiratoria e un miglioramento dello stato nutrizionale dei pazienti con una mutazione G551D trattati con ivacaftor rispetto a controlli con genotipo F508del omozigoti non trattati e che risultavano appaiati per varie caratteristiche a quelli del primo gruppo (7). Lo studio però si limita solo a 3 anni di osservazione. Un altro studio preliminare sempre su registro nordamericano ha mostrato che in un periodo di osservazione di 2 anni, pazienti omozigoti per F508del trattati con lumacaftor-ivacaftor avevano un 42% di riduzione in meno di funzionalità respiratoria (FEV_1) rispetto a controlli appaiati per varie caratteristiche che non erano stati trattati, con simile e buon profilo di tolleranza del farmaco (8).

2. USO DEI REGISTRI PER FACILITARE STUDI OSSERVAZIONALI PROSPETTICI

I dati ricavati dai registri FC possono essere utilizzati per la realizzazione di studi osservazionali prospettici multicentrici. Infatti per eseguire uno studio epidemiologico occorre avere varie specifiche informazioni relative ad un numero adeguato di pazienti inclusi, cosa che per la FC spesso non si può fare prendendo in considerazione i soli pazienti di uno o pochi centri.

Un esempio è lo STOP study, basato su dati del registro nordamericano, che ha valutato e messo in correlazione esacerbazioni polmonari, funzionalità respiratoria e uso di terapie antibiotiche. Lo studio ha incluso pazienti di cui sono stati ricavati dati di funzionalità respiratoria e uso di antibiotici relativi ai 12 mesi precedenti. La completezza dei dati del registro ha permesso di ricavare preziosi risultati che non sarebbe stato possibile ottenere con uno studio prospettico tradizionale: circa il 20% dei pazienti con esacerbazione polmonare aveva al momento del ricovero un valore di FEV_1 predetto che era più alto del valore migliore dei 6 mesi precedenti; dopo 28 giorni dall'esacerbazione polmonare il 35% dei pazienti non recuperava il 90% del migliore valore di FEV_1 registrato nei 6 mesi precedenti, ma nonostante ciò molti clinici giudicavano il trattamento effettuato come efficace. Queste conclusioni avranno l'importanza di influenzare i disegni di studio dei futuri trial clinici sulle esacerbazioni, in particolare nella definizione degli endpoints volti alla definizione del beneficio di una terapia.

Altri studi su registro hanno permesso di evidenziare come nei vari centri ci sia un'ampia variabilità di gestione delle esacerbazioni, ad esempio nella durata dei cicli antibiotici. Negli adulti FC americani, aspetto che sarebbe da migliorare poiché minimizzare la variabilità di gestione dei pazienti potrebbe portare ad un miglioramento di alcuni outcomes clinici, come alcuni studi sembrerebbero indicare (9).

I registri sono fondamentali per l'esecuzione di studi osservazionali prospettici di fase III (di effectiveness) e IV (post-marketing), in particolare sui nuovi farmaci potenziatori e correttori del CFTR, poiché sono l'unica fonte da cui i ricercatori possono ricavare dati clinici pre-trattamento da poter confrontare con quelli post-trattamento, senza i quali una valutazione dell'impatto nella real life di tali farmaci non sarebbe possibile.

Un esempio di studio di fase III è quello di Rowe et al. (10), che ha valutato in maniera longitudinale lo stato clinico dei pazienti FC con mutazione G551D sottoposti a trattamento con ivacaftor, prima e dopo il trattamento. Per ricavare i dati pre-trattamento è stato fondamentale il registro nordamericano. È stato trovato che nei 12 mesi precedenti l'inizio della terapia il 25% dei pazienti aveva avuto ospedalizzazioni e il 55% aveva colture dell'escreato positive per *Pseudomonas aeruginosa*. Dopo



12 mesi dall'inizio di ivacaftor la percentuale di pazienti con ospedalizzazioni era scesa al 10% e quella con colture positive per *Pseudomonas* al 35%. Uno studio simile su pazienti con mutazione F508del è in corso, così come è in corso uno studio prospettico di fase IV sull'impatto dell'aztreonam inalatorio sulla sensibilità a tale antibiotico dei ceppi di *Pseudomonas* nei pazienti trattati (clinicaltrials.gov), a testimonianza del fatto che soprattutto i ricercatori e il registro americano si stanno muovendo proprio verso questi tipi di studio.

3. LIMITI DEGLI STUDI BASATI SU REGISTRO

Oltre alla grande potenzialità gli studi su registro possono avere alcuni potenziali limiti, elencati nella Tabella 1.

LIMITI DEGLI STUDI SU REGISTRO	CONSEGUENZE E POTENZIALI BIAS
Non tutti i registri sono identici e non tutti i gruppi di dati vengono raccolti in maniera uniforme e standardizzata.	Limitata disponibilità di alcuni dati per certi tipi di ricerca. Poco fattibile un confronto fra pazienti inclusi in registri diversi.
Nei registri ci possono essere dati mancanti (es. mancata registrazione di eventi) o incompleti	Limitata disponibilità di alcuni dati per certi tipi di ricerca. Si considera accettabile la presenza di una percentuale di dati mancanti, relativi ad uno specifico parametro, inferiore al 10%, limite sotto il quale diventa improbabile avere bias significativi
Confronto di dati raccolti in tempi diversi	Il miglioramento delle cure complessive col passare degli anni può essere fonte di bias quando vengono confrontati dati di pazienti ricavati negli anni precedenti l'inizio di un trattamento nuovo con analoghi dati raccolti negli anni successivi
Mancanza d'informazioni relative all'aderenza alle terapie dei pazienti	Sovrastima della reale percentuale di persone che effettuano regolarmente uno specifico trattamento, che può essere fonte di bias qualora la percentuale di scarsa aderenza fosse alta
Bias da indicazione alla terapia o da severità di malattia	Potenziale causa di bias poiché può succedere ad esempio che i pazienti sottoposti ad un trattamento abbiano una malattia di grado più severo che ha portato alla prescrizione di quel trattamento, e questo è un fattore confondente in un loro eventuale confronto con pazienti non trattati.

Tabella 1: limiti degli studi basati su registro e loro conseguenze per la ricerca clinica

L'applicazione di specifici e corretti metodi statistici può comunque contribuire a ridurre il rischio complessivo di bias.

4. DIREZIONI FUTURE DELLA RICERCA BASATA SU DATI DI REGISTRO

I registri di patologia hanno già un impatto notevole nel farci capire meglio la storia naturale della malattia, i fattori che incidono sugli outcome clinici, nella valutazione a lungo termine dell'efficacia e sicurezza delle terapie.

Una direzione futura rilevante è rappresentata dalla creazione di collegamenti fra le varie fonti di dati e i registri dei diversi paesi, che necessita di una loro preliminare standardizzazione, cioè una uniformità nella raccolta dati. Questo permetterebbe di superare in parte i limiti sopra descritti ai punti 1 e 2, e permetterebbe di meglio studiare le differenze fra pazienti seguiti in diverse nazioni e di capirne meglio il significato (es. differenze in sopravvivenza, inserimenti in lista di trapianto, outcome post-trapianto), per poter poi agire di conseguenza.

Altra importante direzione futura è la raccolta accurata di dati relativi all'aderenza alle cure, in particolare quelle a lungo termine, in modo da poter effettuare in maniera più accurata una valutazione ad ampio raggio delle terapie, che deve comprendere la loro efficacia nella real life, ma anche la loro accettazione da parte dei pazienti nel contesto di un elevato carico complessivo di cure.

Infine una direzione futura è la raccolta di dati relativi alle modalità di utilizzo del sistema sanitario nazionale, ai costi e alla qualità delle cure, con conseguente possibilità di confronto fra i vari paesi con lo scopo di migliorare in ognuno di questi gli aspetti che dovessero risultare più deficitari.

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

Riferimenti bibliografici

1. Dasenbrook EC, Sawicki GC. Cystic Fibrosis patient registries: a valuable source for clinical research. *J Cyst Fibros* 2018; 17:433-440
2. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002; 57:596-601
3. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137:374-80
4. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2013; 162:530-535
5. Nightingale JA, Osmond C. Does current reporting of lung function by the UK cystic fibrosis registry allow a fair comparison of adult centres? *J Cyst Fibros* 2017; 16:585-591
6. Stanojevic S, Waters V, Mathew JL, Taylor L, Ratjen F. Effectiveness of inhaled tobramycin in eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13:172-8
7. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:836-42
8. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017; 5:107-118
9. Boyle MP, Sabadosa KA, Quinton HB, et al. Key findings of the US Cystic Fibrosis Foundation's clinical practice benchmarking project. *BMJ Qual Saf* 2014; 23 Sl:i15-i22
10. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, et al.; GOAL Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:175-84

NOVITÀ DALLA SIFC



NOVITÀ DEL 2018

Sulla base della documentazione presentata nel 2017 la Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica ha superato la valutazione sul piano amministrativo da parte del Ministero della Salute, in attuazione dell'articolo 5 della Legge 8 marzo 2017, n. 24 (Legge Gelli) e del Decreto ministeriale 2 agosto 2017.

Questo rilevante risultato da parte della SIFC rilancia alcuni degli obiettivi più importanti della Società stessa, enunciati nello Statuto, ossia l'importanza non solo di diffondere la cultura e le conoscenze sulla FC, ma anche di favorire lo sviluppo e la standardizzazione di metodologie innovative di diagnosi, cura e di ricerca e di favorire l'elaborazione ed applicazione di Linee Guida/Raccomandazioni condivise attraverso le attività costanti di aggiornamento professionale e di formazione.

Per questo, è indispensabile sostenere e supportare il lavoro delle Commissioni e dei Gruppi Professionali. In tal senso, il progetto SIFC "Competence Based Approach - Programma di apprendimento permanente", a disposizione di tutte i soci SIFC, ha sicuramente contribuito dall'inizio del mio mandato allo scambio di esperienze consolidate su specifici ambiti tra i vari Centri FC italiani.

Durante il XIV Meeting nazionale della SIFC, tenutosi il 4 e 5 Maggio presso lo Sheraton Parco dei Medici a Roma, i Gruppi professionali e i Gruppi di lavoro hanno proseguito sul confronto e sugli avanzamenti dei loro rispettivi lavori. L'impegno di alcuni Gruppi di lavoro/Commissioni ha consentito di aggiornare alcune tematiche importanti nella gestione della malattia.

Mi riferisco, in particolare, al Gruppo dei Fisioterapisti, che hanno organizzato un corso di formazione, tenutosi dal 28 al 30 Settembre a Roma, sul trattamento dell'incontinenza urinaria. L'evento, promosso e sostenuto da LIFC con il contributo dell'Azienda farmaceutica Zambon, ha permesso a fisioterapisti e medici di acquisire competenze sempre più specifiche nella gestione di questa complicanza extra-polmonare molto diffusa tra le persone affette da Fibrosi Cistica.

Il Gruppo dei Genetisti ha invece promosso un programma articolato in numerosi moduli sulla appropriatezza dei test genetici. Uno degli obiettivi è stato quello di revisionare il documento di consensus per l'analisi genetica in Fibrosi Cistica, auspicando che tale confronto, esteso a diversi esperti provenienti da molte regioni italiane, favorisca una uniformità nella interpretazione dei tests e nelle applicazioni cliniche.

Il Gruppo dei Microbiologi ha promosso una serie di eventi, come corsi teorico-pratici, con l'obiettivo di migliorare la conoscenza e la qualità dei singoli laboratori di microbiologia. Questo confronto ha consentito, inoltre, l'aggiornamento delle raccomandazioni per l'esecuzione delle indagini microbiologiche di campioni respiratori dei pazienti con Fibrosi Cistica.

Ancora, il Gruppo degli Psicologi sta portando a termine la stesura di un libro con l'obiettivo di puntualizzare le corrette modalità di approccio per una patologia così complessa.

Nell'ambito del XIV Congresso Nazionale della SIFC, tenutosi a Salerno dall'8 al 10 Novembre 2018, ancora una volta i giovani professionisti dedicati alla Fibrosi Cistica coinvolti nelle diverse sessioni in qualità di Moderatori/Relatori hanno dimostrato buona attitudine e adeguata conoscenza delle tematiche loro affidate. Questo fa ben sperare per i prossimi anni quando sarà inevitabile un turnover del personale da anni dedicato alla gestione della malattia. Anche quest'anno gli abstracts relativi al Congresso, redatti in lingua inglese, saranno pubblicati online come supplemento della rivista Italian Journal of Pediatrics.

Continua la collaborazione fra SIFC, LIFC e FFC, grazie all'interazione dei rappresentanti delle tre organizzazioni nell'ambito delle attività congressuali e di aggiornamento. Questo confronto sicuramente contribuisce ad aggiornare tutti sulla pianificazione dei singoli organi. Resta ancora da stabilire come formulare un setting decisionale strategico comune, che abbia l'obiettivo di integrare le possibili iniziative delle tre entità volte a facilitare l'interazione fra ricerca biologica e ricerca clinica.

Tutte le attività della Società ed eventuali comunicazioni sono puntualmente aggiornate attraverso gli strumenti telematici disponibili (Home Page Sito SIFC e/o Newsletters).

Valeria Raia, Presidente SIFC
(raia@unina.it)



http://www

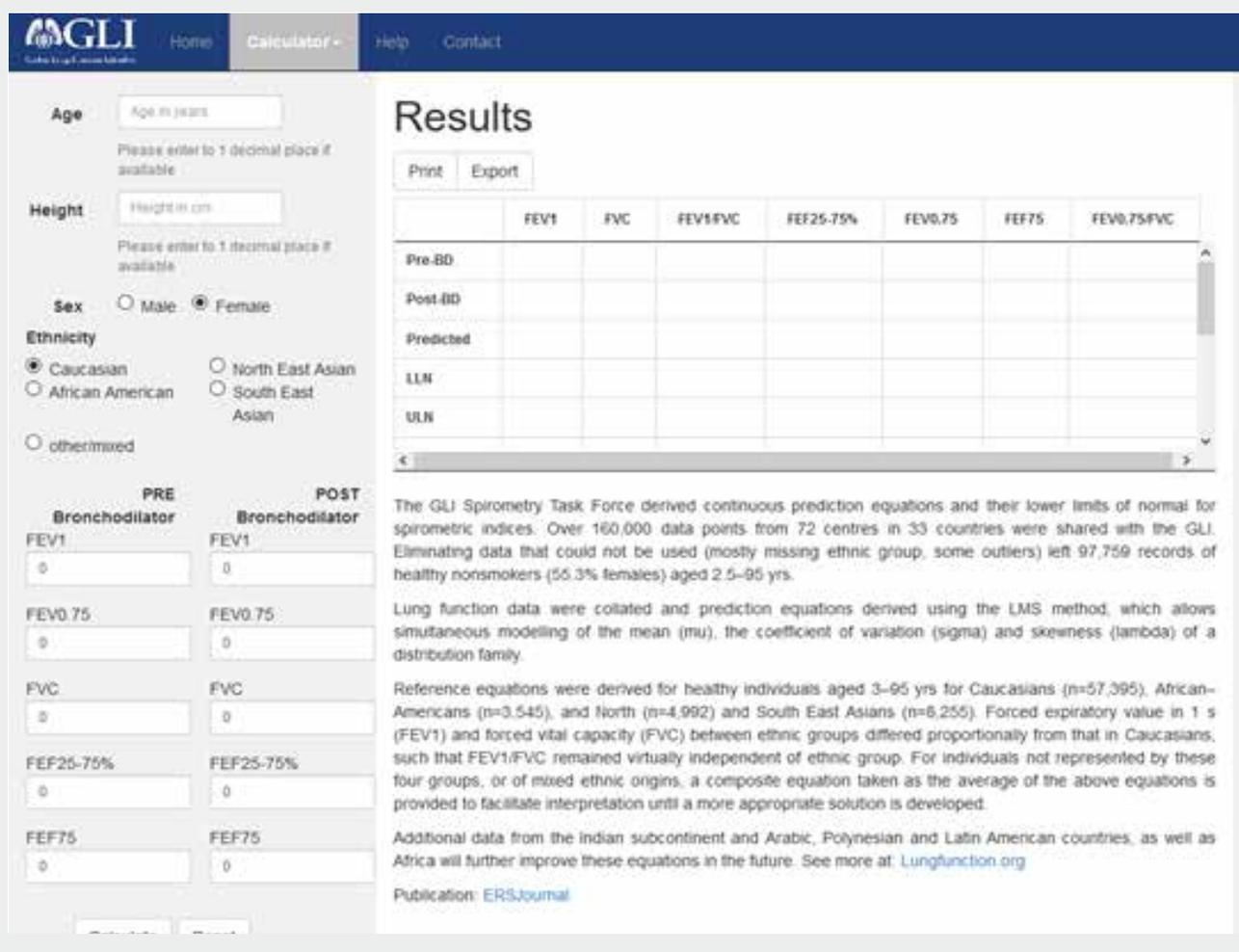
WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

IN QUESTO NUMERO DELLA RUBRICA PRESENTIAMO SITI O PAGINE WEB CHE DANNO VOCE AI PAZIENTI ED AI LORO FAMILIARI IN QUESTIONI RIGUARDANTI LA RICERCA CLINICA IN FC.

Presentiamo in quest'occasione due siti di "servizio":

<http://gligastransfer.org.au/calcs/spiro.html>



Results

Print Export

	FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF25-75%	FEV0.75	FEF75	FEV0.75/FVC
Pre-BD							
Post-BD							
Predicted							
LLN							
ULN							

The GLI Spirometry Task Force derived continuous prediction equations and their lower limits of normal for spirometric indices. Over 160,000 data points from 72 centres in 33 countries were shared with the GLI. Eliminating data that could not be used (mostly missing ethnic group, some outliers) left 97,759 records of healthy nonsmokers (55.3% females) aged 2.5–95 yrs.

Lung function data were collated and prediction equations derived using the LMS method, which allows simultaneous modelling of the mean (μ), the coefficient of variation (σ) and skewness (λ) of a distribution family.

Reference equations were derived for healthy individuals aged 3–95 yrs for Caucasians ($n=57,395$), African-Americans ($n=3,545$), and North ($n=4,992$) and South East Asians ($n=6,255$). Forced expiratory value in 1 s (FEV1) and forced vital capacity (FVC) between ethnic groups differed proportionally from that in Caucasians, such that FEV1/FVC remained virtually independent of ethnic group. For individuals not represented by these four groups, or of mixed ethnic origins, a composite equation taken as the average of the above equations is provided to facilitate interpretation until a more appropriate solution is developed.

Additional data from the Indian subcontinent and Arabic, Polynesian and Latin American countries, as well as Africa will further improve these equations in the future. See more at: Lungfunction.org

Publication: ERSjournal

Sul sito della Global Lung Initiative è disponibile questo calcolatore per la conversione in valori di % del predetto i parametri spirometrici assoluti, secondo le equazioni della GLI. Molto utile quando si vogliono uniformare i dati provenienti da diverse fonti, per esempio nell'ambito di studi multicentrici. E' molto intuitivo, basta inserire età, sesso e statura ed i valori assoluti di CVF e FEV1 in litri. E' possibile anche la valutazione pre- e post-broncodilatatore.

<https://www.cdc.gov/healthyweight/index.html>

CDC Centers for Disease Control and Prevention
 CDC 24/7. Saving Lives. Protecting People™

SEARCH

CDC A-Z INDEX ▾

Healthy Weight

Healthy Weight
 Assessing Your Weight -
 Body Mass Index (BMI)
 About Adult BMI
 Adult BMI Calculator +
 About Child & Teen BMI +
 Child & Teen BMI Calculator -
BMI Percentile Calculator for Child and Teen: Results
 Children's BMI Tool for Schools
 Finding a Balance +
 Preventing Weight Gain
 Losing Weight +
 Healthy Eating for a Healthy Weight +
 Physical Activity for a Healthy Weight +
 Tips for Parents
 The Health Effects of Overweight & Obesity
 External Resources

CDC > Healthy Weights > Assessing Your Weights > Child & Teen BMI Calculator

BMI Percentile Calculator for Child and Teen: Results

f t +

BMI Calculator for Child and Teen

Calculate Again (English | Metric)

Information Entered

Age (at measurement): 17 years 2 months Height: 167 cm
 Sex: girl Weight: 60 kg

Results

Based on the height and weight entered, the **BMI is 21.5**, placing the BMI-for-age **at the 57th percentile** for girls aged 17 years 2 months. This child **has healthy weight**.

- What does it mean?
- What should you do?

0 5 85 95 100

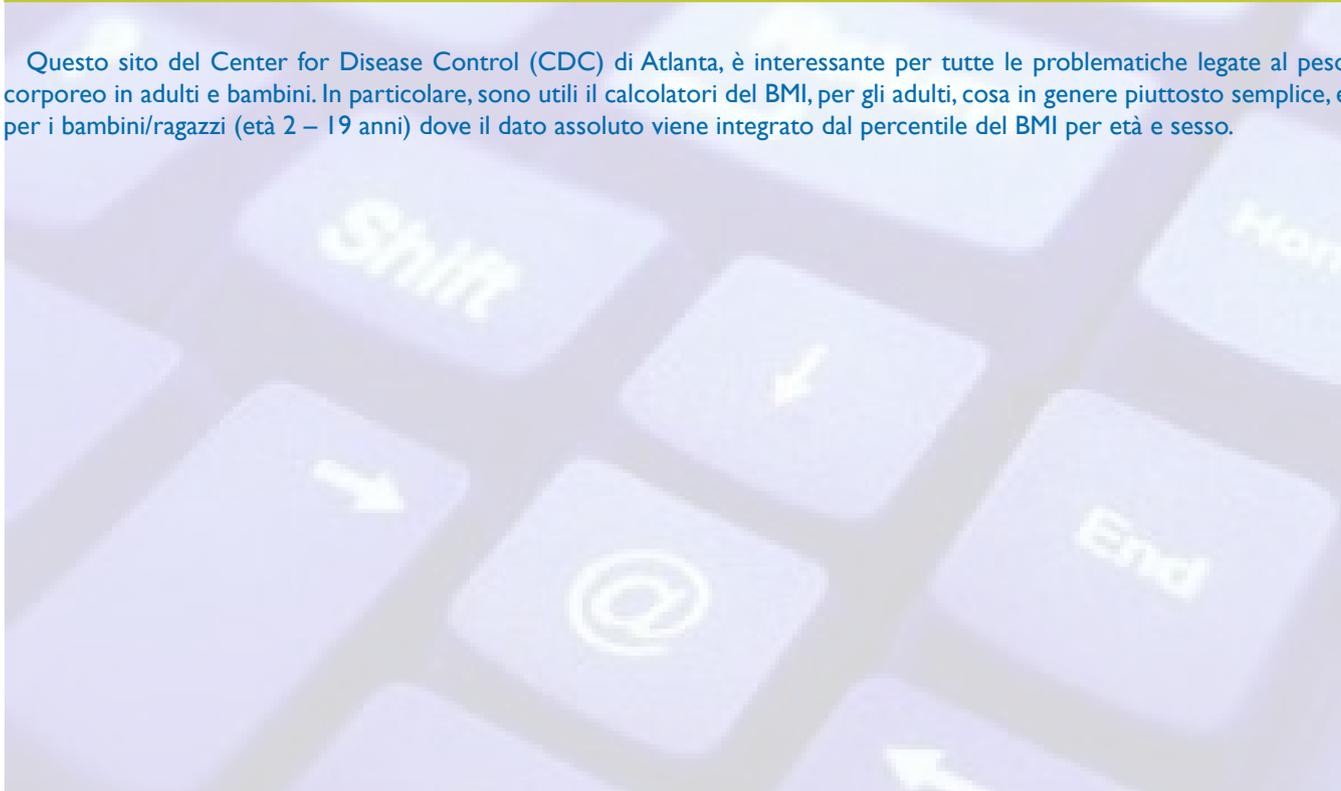
healthy weight

- underweight, less than the 5th percentile
- healthy weight, 5th percentile up to the 85th percentile
- overweight, 85th to less than the 95th percentile
- has obesity, equal to or greater than the 95th percentile

You can also view these results on a [BMI-for-age Percentile Growth Chart](#).

Get Email Updates

Questo sito del Center for Disease Control (CDC) di Atlanta, è interessante per tutte le problematiche legate al peso corporeo in adulti e bambini. In particolare, sono utili il calcolatori del BMI, per gli adulti, cosa in genere piuttosto semplice, e per i bambini/ragazzi (età 2 – 19 anni) dove il dato assoluto viene integrato dal percentile del BMI per età e sesso.



http://www

WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

GLI STRUMENTI DI COMUNICAZIONE DIGITALE IN FC (3° PARTE)

RIPORTIAMO IN QUESTO E NEI PROSSIMI DUE NUMERI UN CONTRIBUTO DEL DR. CRESTA DI GENOVA, CHE È STATO PRESENTATO AL XIII CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA FIBROSI CISTICA, CHE SI È TENUTO A NAPOLI (HOTEL ROYAL CONTINENTAL) DAL 22 AL 25/11/2017. IL TESTO PRESENTA UNA RASSEGNA COMPLESSIVA SULLA COMUNICAZIONE DIGITALE NELLA COMUNITÀ DELLA FIBROSI CISTICA: CIÒ PUÒ ESSERE MOLTO UTILE PER GLI INDIVIDUI CON FIBROSI CISTICA ED I LORO FAMILIARI MA ANCHE PER GLI OPERATORI DEI CENTRI CLINICI.

4. INFORMAZIONE/RETE DEI SERVIZI/CHARITY



Il paziente FC adolescente e adulto richiede sempre più spesso informazioni costanti ed aggiornate riguardo la propria patologia e spesso si rivolge ad internet per informarsi in modo autonomo rispetto al personale sanitario ed ai care-givers. Ciò comporta una fruizione libera e non controllata di informazioni spesso fuorvianti ed incomplete. Negli ultimi anni sono state realizzate varie piattaforme, come ad esempio PointOfCare, dove il paziente può porre

domande riguardo la propria malattia ed un team di esperti fornisce risposte puntuali ed aggiornate.

CAMPI DI APPLICAZIONE

- Sfera relazionale
- Ambito scolastico
- Decisioni lavorative
- Problematiche riproduttive
- Diagnosi tardive
- Gestione del diabete
- Trapianto polmonare
- Management post-trapianto

La CFF ha finanziato un interessante progetto (**CFPeerConnect**) basato sul **mentoring**, ovvero un programma che consente di instaurare connessioni tra **pazienti** con determinate richieste e **mentori**, anch'essi affetti da FC, che abbiano ricevuto adeguata formazione sugli argomenti inerenti.

MODALITA'

1. **Compilazione richiesta on-line**
2. **Programmazione del primo contatto telefonico da parte del team entro 1 settimana dalla richiesta**
3. **Scelta del mentore più adatto alle richieste da parte del team**
4. **Connessione tra richiedente e mentore mediante telefono, e-mail, SMS o Skype**

Molteplici sono inoltre i progetti legati alla beneficenza. In particolare esistono diversi programmi, sempre targati CFF, che agevolano l'organizzazione e la promozione di eventi benefici (es. **Great Strides...**).

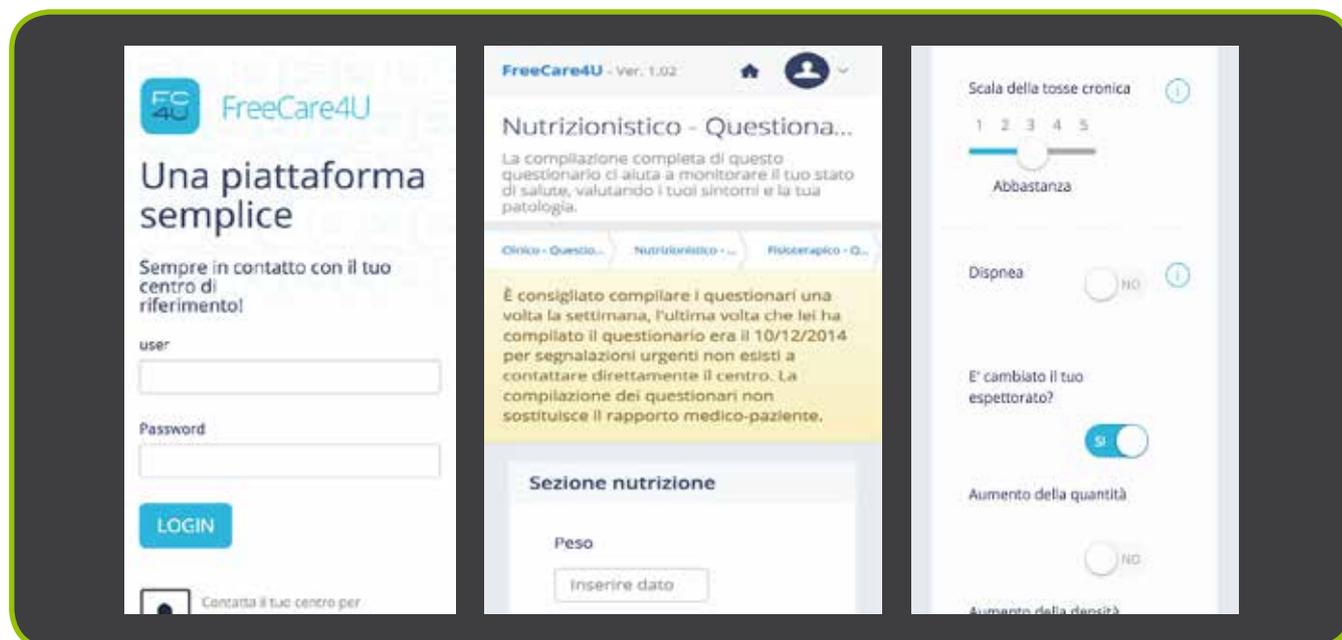
GREAT STRIDES
CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION



5. ESPERIENZE ITALIANE

Le applicazioni disponibili in Italia sono al momento molto poche, ma si segnala in particolare l'esperienza del Centro Adulti di Napoli, che ha realizzato l'interessante FC4U, app che prevede:

- Contatto costante con il Centro di riferimento
- **Diario personale** per monitorare il decorso della malattia, ricordare appuntamenti e terapie
- Compilazione da parte del paziente di 3 brevi **questionari** - uno clinico, uno nutrizionistico e uno fisioterapico da inviare al Centro.
- Generazione automatica di **alert** nel caso in cui i dati inseriti dal paziente vengano considerati critici.



Importante sottolineare come la Lega Italiana Fibrosi Cistica - LIFC si sia già mossa riguardo lo sviluppo di questi nuovi sistemi educativi, sostenendo 2 distinti progetti di telemedicina, rivolti a:

- **pazienti maggiorenni non trapiantati:** nel 2016 il progetto è partito in via sperimentale presso 3 Centri FC (Verona, Roma e Potenza) coinvolgendo 30 pazienti. A seguito degli esiti, verrà valutata la possibile estensione del progetto a tutti i pazienti FC di età superiore a 18 anni;
- **pazienti maggiorenni trapiantati:** obiettivo del progetto è monitorare il paziente al fine di poter individuare precocemente segni di rigetto ed intervenire in modo tempestivo. Nel 2016 il progetto è stato avviato come pilota con il Centro Trapianti di Milano.

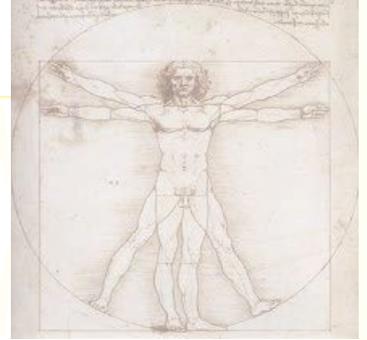
IN CONCLUSIONE.....

- **Comunicazione digitale à un mondo in rapida espansione**
- **Esperienza italiana ancora molto limitata in FC**
- **Proposte diversificate, più efficaci in alcuni ambiti (sfera nutrizionale e psicologica)**

POTENZIALITA'

- **Enorme risparmio di tempo e risorse**
- **Ampia diffusione di informazioni codificate riguardo FC**
- **Disponibilità di supporto rapido e 24H su 24**
- **Confronto con altri pazienti senza rischi microbiologici**

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



Si ospita in questo numero un intervento della Prof.ssa Rosa Prato (ordinario in Igiene Generale ed Applicata dell'Università degli Studi di Foggia) e dei Prof.ssi Domenico Martinelli e Francesca Fortunato (aggregati nello stesso settore) sulle vaccinazioni e sugli interventi multidimensionali messi in atto a livello nazionale per riportare la copertura vaccinale ai livelli consigliati dall'OMS. Dati alla mano, si cerca di controllare sia la "zona grigia" dei dubbiosi dell'efficacia delle vaccinazioni sia i cosiddetti "no-vax": l'arma principale è, a livello sociale, l'informazione.

In stretta collaborazione con il Ministero della Salute e su mandato delle Autorità sanitarie della Regione Puglia, il Settore di Igiene dell'Università di Foggia gestisce molte delle attività epidemiologiche istituzionali sulle vaccinazioni, come l'aggiornamento periodico del calendario vaccinale, la raccolta e la valutazione routinaria delle coperture vaccinali, l'anagrafe vaccinale regionale. Su designazione del Ministero della Salute è Parte Terza nel Consorzio con l'Istituto Superiore di Sanità, Competent Authority per l'Italia nella European Joint Action on Vaccination (JA-03-2017), finanziata dall'Unione Europea nell'ambito del Terzo Programma Salute 2014-2020.

Massimo Conese

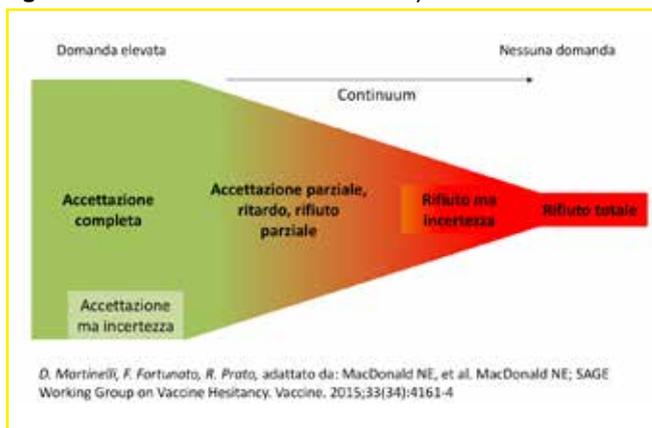
LA RISPOSTA ITALIANA ALL'ESITAZIONE VACCINALE: DAGLI INTERVENTI MULTIDIMENSIONALI AL DECRETO LEGGE SUI NUOVI OBBLIGHI VACCINALI

La vaccinazione è un intervento a beneficio di individui sani per i quali l'offerta attiva e gratuita di programmi di immunizzazione non sempre si è rivelata sufficiente a supportarne la scelta e l'adesione, soprattutto da parte dei genitori di bambini piccoli o molto piccoli. Nonostante le diverse iniziative promosse dalle Autorità sanitarie a vari livelli, negli ultimi anni è cresciuto il fenomeno del rifiuto delle vaccinazioni, interessando anche aree in cui non sono presenti gruppi dissidenti organizzati. In Italia, dal 2013 al 2016, le coperture vaccinali in età pediatrica hanno subito una flessione senza precedenti scendendo al di sotto della soglia del 95%, valore raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dal Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale per interrompere la trasmissione delle malattie infettive prevenibili da vaccinazione. Il calo è stato diffuso e non ha risparmiato i successi ottenuti e i risultati raggiunti e ormai consolidati nel nostro Paese nei confronti dell'eliminazione della poliomielite, del controllo del tetano, della scomparsa della difterite, del contenimento del morbillo e della rosolia congenita^{1,2}.

Gli strumenti tradizionali di contrasto all'esitazione o al rifiuto vaccinale si sono rivelati poco efficaci nel paradigma post-moderno dell'assistenza sanitaria, in cui la pleora informativa, spesso distorta su internet e social network, impatta sulle decisioni di salute dei cittadini. La sanità pubblica è stata dunque sfidata ad adottare strumenti di comunicazione più partecipativi e costruiti sul dialogo e sullo scambio di informazioni.

Ma a quali target di popolazione è indirizzata la reazione alla controinformazione anti-vaccinale? Lo riassume il modello di "continuum dell'esitazione vaccinale" definito dallo *Strategic Advisory Group of Experts (Sage) on vaccine hesitancy* dell'OMS³: tra coloro che accettano tutte le vaccinazioni senza alcun dubbio (accettazione completa) e coloro che le rifiutano completamente senza aver incertezze nel farlo (rifiuto totale), è compreso un gruppo eterogeneo di persone insicure, che nutrono certezze su alcune vaccinazioni e dubbi su altre e che ritardano conseguentemente l'adesione. Una zona "grigia" che merita di essere indagata meglio per recuperarne la fiducia (Figura 1).

Figura 1. Il continuum della vaccine hesitancy



Nell'ambito delle iniziative finalizzate all'empowerment del sistema di offerta e di compliance alle vaccinazioni, il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute negli anni 2014-2016 ha finanziato il progetto multicentrico "Chi dovrebbe essere vaccinato e perché: toolkit per l'azione nella società in evoluzione"⁴. Tra le aree di intervento previste, l'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato un'indagine tra 3.130 genitori di bambini tra 16 e 36 mesi - i cui risultati sono stati di recente pubblicati sulla rivista internazionale *Vaccine*⁵ - con l'obiettivo di valutare le attitudini e i comportamenti delle famiglie verso la vaccinazione dei propri figli e di analizzare i fattori che concorrono a determinare la scelta di aderire o meno ai programmi vaccinali. Il quadro emerso è che l'83,7% dei genitori intervistati si dichiarava favorevole alle vaccinazioni, il 15,6% esitante e lo 0,7% contrario. Tra coloro che avevano risposto di aver ritardato, interrotto o non effettuato almeno una delle vaccinazioni previste dal Calendario, la presenza di controindicazioni al vaccino rappresentava la ragione principale del ritardo (47,5%), mentre il motivo dominante per l'interruzione del ciclo vaccinale e per la mancata vaccinazione era attribuibile a dubbi sulla sicurezza del vaccino (41,4% e 41,3% dei casi rispettivamente). L'indagine ha rilevato come circa il 92% dei genitori ritenesse che se le vaccinazioni fossero sospese malattie oggi rare tornerebbero in circolazione o fosse dell'opinione che l'intera comunità trae vantaggio dalla immunità di gregge. Meno del 15% del campione giudicava inutili le vaccinazioni quando si seguono stili di vita sani o rimedi naturali o considerato che le malattie che prevengono non sono poi così gravi, percentuale che arrivava all'84% tra i genitori cosiddetti *no-vax*. Il 64% degli intervistati esprimeva timori per gli eventi avversi che si possono verificare subito dopo la vaccinazione e il 49% per i possibili danni che si possono manifestare a lungo termine (>85% tra gli esitanti o contrari alle vaccinazioni). Circa il 50% dei rispondenti riferiva riserve sull'utilizzo di vaccini combinati o sulla co-somministrazione di più prodotti nella stessa seduta (>70% tra gli esitanti o contrari). In generale, il 40% dei genitori non si era sentito adeguatamente informato al momento di assumere decisioni sulla vaccinazione dei figli. La proporzione di coloro che riteneva che gli operatori sanitari forniscano informazioni sui benefici ma non sui rischi delle vaccinazioni variava dal 54% dei favorevoli al 77% degli esitanti, fino all'86% dei contrari. Complessivamente, il 67% giudicava una vaccinazione raccomandata dal pediatra come sicura o l'opinione del pediatra come determinante nella scelta di adesione. Il 53% degli intervistati considerava l'offerta dei vaccini influenzata dagli interessi economici delle case farmaceutiche,

proporzione che saliva al 100% tra gli oppositori. Il 24% riteneva che i vaccini offerti siano troppi (dal 20% dei genitori pro-vaccinazioni al 90% dei genitori *no-vax*). La fonte informativa sui rischi e benefici dei vaccini più frequentemente consultata era rappresentata dal pediatra di famiglia (87% dei rispondenti), seguito da altro medico di fiducia (41%), servizio vaccinale della ASL (33%), internet (27%), amici/parenti/conoscenti (13%), associazioni contrarie alle vaccinazioni (9%; 48% tra i contrari)⁵.

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità ha contestualmente indagato le conoscenze, le attitudini e la pratica dei pediatri nel campo delle vaccinazioni dell'infanzia. Su 903 pediatri rispondenti, la quasi totalità si è dichiarata d'accordo sull'importanza delle vaccinazioni per la salute dei propri piccoli pazienti, sull'eventualità che se si smettesse di vaccinare molte malattie oggi rare potrebbero tornare e sui benefici della vaccinazione dei nuovi nati per l'intera comunità. Circa il 90% era in disaccordo con false credenze quali quelle che i vaccini indeboliscano/sovraccarichino il sistema immunitario, che i bambini sani non abbiano bisogno di essere vaccinati e che sia preferibile che acquisiscano l'immunità naturale, che malattie come autismo e sclerosi multipla possano essere causate dai vaccini.

Sempre finanziata dal programma CCM-Ministero della Salute, nel 2013 era stata avviata un'altra iniziativa multiobiettivo sulle strategie di comunicazione con la popolazione sul tema delle vaccinazioni. Il progetto multicentrico "Elaborazione di strategie e di interventi di comunicazione sanitaria multi-obiettivo sulle malattie infettive prevenibili e sulle vaccinazioni come mezzo per aumentare le coperture vaccinali nella popolazione"⁶ ha prodotto strumenti e materiali utili all'informazione e alla formazione per diversi target (popolazione generale, pazienti a rischio, operatori sanitari, insegnanti ed allievi nelle scuole).

Tra le attività *clou* del progetto, ad ottobre 2015 è stato lanciato un servizio di *call center* a copertura nazionale, "Numero Verde Vaccini e Vaccinazioni", attivo un giorno a settimana per un anno grazie al contributo tecnico-scientifico *no-profit* di 40 esperti di vaccinazioni, con il patrocinio del Ministero della Salute e delle società scientifiche di Igiene, Pediatria e Medicina Generale. Le conversazioni con gli specialisti sono state registrate, riascoltate e trascritte fedelmente, previa autorizzazione dei chiamanti. Il numero verde ha ricevuto 3.530 chiamate, per un totale di 1.727 consulenze e una durata complessiva di circa 215 ore. Nel corso dell'anno sono stati registrati due picchi di attività: il primo nel mese di lancio, in concomitanza con la campagna di vaccinazione anti-influenzale, e il secondo tra febbraio e marzo 2016, contestualmente ai focolai di meningite in Toscana. Nel periodo estivo, oltre il 21% delle conversazioni ha riguardato le vaccinazioni nei viaggiatori. Gli utenti che più frequentemente hanno contattato il numero verde erano residenti in Toscana, Lazio e Lombardia. Circa metà delle consulenze ha interessato bambini tra 0 e 11 anni, il 26% persone adulte. Il 71% degli argomenti verteva sui vaccini anti-meningococcici e il 21% su quelli anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella. Informazioni su aspetti pratico-organizzativi delle vaccinazioni sono state richieste in oltre la metà dei casi (63,9%), seguite da domande su indicazioni vaccinali ed eventi avversi. Su 1.727 conversazioni, sono state registrate solo 28 aperte contestazioni riferibili prevalentemente a un noto "mantra" dei *no-vax*: reazioni avverse ed effetti collaterali incluso l'autismo; componenti dei vaccini (es. mercurio); indisponibilità di vaccini monovalenti; età troppo precoce delle prime vaccinazioni; "sovraccarico" del sistema immunitario per l'uso di vaccini combinati o co-somministrazioni; esperienze di danni

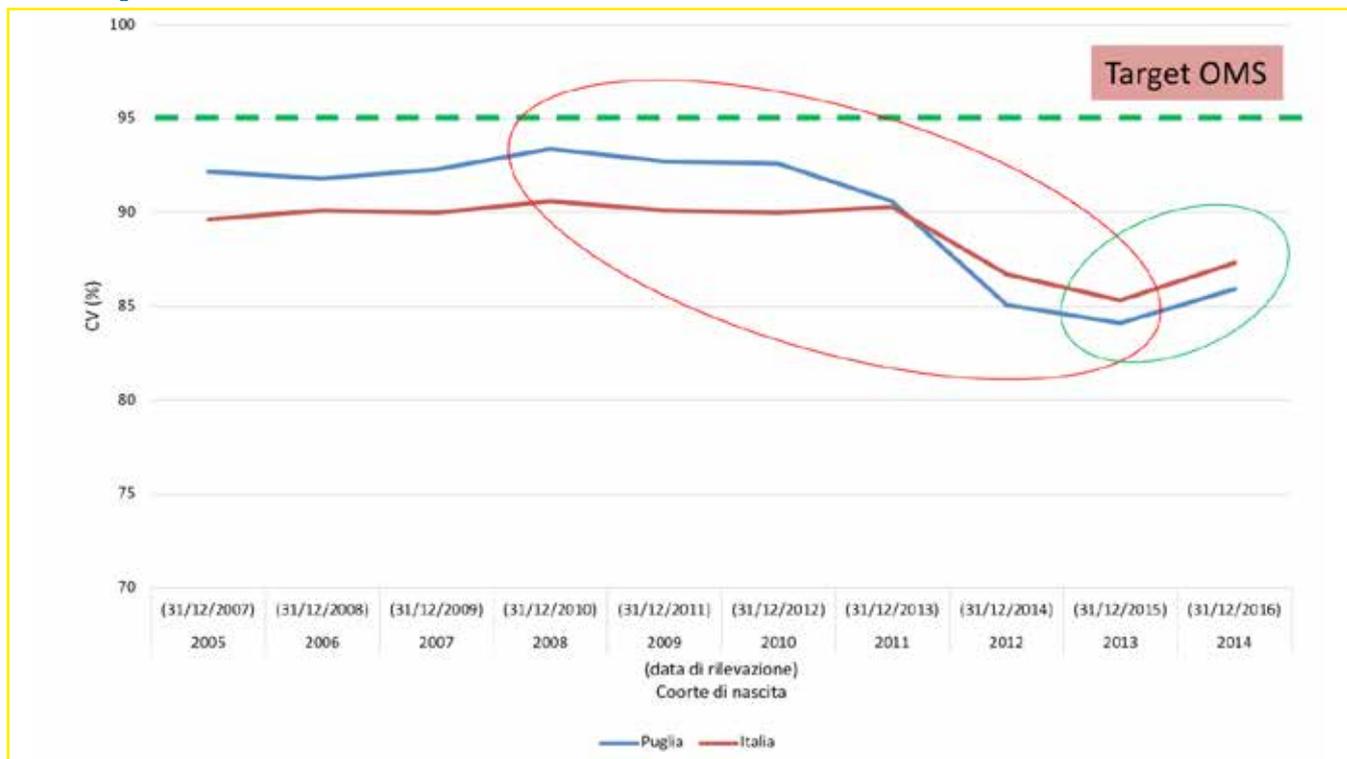


da vaccino; ruolo delle aziende farmaceutiche. Parte delle critiche era però ascrivibile a difficoltà di accesso agli ambulatori vaccinali (es. orari, prenotazioni, contatti) e a carenza di informazioni chiare da parte degli operatori (es. su reazioni avverse).

A fine esperienza “NumeroVerdeVaccini”, l’efficacia dell’intervento è stata valutata attraverso un’indagine quali-quantitativa su un campione di 100 utenti ricontattati a distanza di qualche mese dalla chiamata. In particolare, sono stati investigati i *media* attraverso cui erano venuti a conoscenza del numero verde, la percezione dell’essersi sentiti ascoltati, l’adeguatezza e l’efficacia della consulenza dell’esperto, la modifica dei “sentimenti” sulla pratica vaccinale, le aree semantiche correlate all’esecuzione/non esecuzione della vaccinazione e la soddisfazione complessiva per il servizio. Il 48,6% degli utenti ha riferito di essere venuto a conoscenza del *call center* tramite Internet, il 13,3% da Tv/radio o giornali, l’11,4% dal Medico di Medicina Generale o dal Pediatra, il 4,8% da parenti, amici e/o conoscenti, l’8,6% in altro modo (ambulatorio vaccinale, ASL, ospedale, ecc.). L’81% degli intervistati ricordava di aver avuto la possibilità di esprimere in modo completo le sue opinioni sulle vaccinazioni (compresi bisogni di chiarimenti/dubbi/perplexità), il 15% lo aveva percepito solo in parte e il 4% per nulla. Il 75% ha espresso, in una scala da 1 a 10, un punteggio ≥ 8 sulla capacità dell’esperto di rispondere alle necessità informative sulle vaccinazioni. Il 68% degli utenti ha dichiarato che le informazioni ricevute non avevano modificato le loro opinioni sulle vaccinazioni perché il 48% era già favorevole (accettazione), il 16% continuava a nutrire dubbi (incertezza) e il 4% restava contrario (rifiuto). Il restante 32% ha invece riferito che i chiarimenti, le conferme e le rassicurazioni ottenute avevano di fatto modificato le opinioni sulle vaccinazioni. L’87% del campione ha poi effettuato la vaccinazione per cui aveva contattato il numero verde: il 37% per aver acquisito maggiore consapevolezza (*Sono anziana e voglio vaccinarmi per evitare le complicanze dell’influenza*), il 18% per timore di contrarre malattie infettive, il 18% per l’importanza generale delle vaccinazioni, il 7% per obbligo morale verso la collettività, il 6% per protezione individuale, il 5% per evitare rischi, il 5% per consiglio del medico e il 4% per considerarlo necessario. Il 13% non ha invece seguito i consigli ricevuti dallo specialista del *call center*: il 31% per ulteriore incertezza, il 31% per aver rimandato il problema, il 23% per mancanza di indicazioni specifiche e il 15% per rifiuto (*Voglio effettuare solo le vaccinazioni obbligatorie*). Rispettivamente l’81% e il 95% degli utenti ricontattati ha espresso un giudizio globale ≥ 8 sul servizio offerto e sull’utilità di un numero verde dedicato ai vaccini.

Ma quali sono stati gli effetti degli interventi multidimensionali messi in atto nel Paese per contrastare il fenomeno dell’esitazione e dell’opposizione alle vaccinazioni? L’indicatore diretto di impatto non può che essere rappresentato dall’andamento della copertura dei programmi di immunizzazione di massa. Ne è tracciate d’elezione il tasso di vaccinazione anti-morbillo, parotite e rosolia nei bambini sotto i 2 anni di età che, dopo la drammatica flessione nel periodo 2013-2015, ha cominciato a registrare una lieve, ma positiva, inversione di tendenza sia a livello nazionale che in alcune regioni storicamente all’avanguardia nell’offerta vaccinale, come la Puglia (Figura 2).

Figura 2. Copertura Vaccinale (CV; %) anti-morbillo-parotite-rosolia nei bambini ≤ 24 mesi di vita appartenenti alle coorti di nascita 2005-2014 in Italia e in Puglia



Tuttavia, il morbillo ha continuato a circolare in Italia e si verificano periodicamente focolai circoscritti o vere e proprie epidemie (2.278 casi nel 2013, 1.695 nel 2014, 256 nel 2015, 861 nel 2016, 5.402 nel 2017 e 2.368 nei primi 10 mesi del 2018). L’età mediana dei soggetti colpiti ha raggiunto i 25 anni (range: 0 giorni – 79 anni) e durante il recente picco 2017-2018 oltre 400 casi hanno interessato operatori sanitari e 5 persone sono morte per complicanze del morbillo⁷.

In risposta all’allarmante situazione epidemiologica del morbillo, al rischio di ricomparsa di malattie ormai eliminate o sotto controllo nel nostro Paese, al diffondersi di movimenti di opposizione alle vaccinazioni, fonti di timori e allarmismi ingiustificati, e alla inadeguatezza dei sistemi tradizionali di contrasto, si è reso opportuno e necessario un approccio più radicale al problema da parte

dell'intero sistema di prevenzione vaccinale. Con l'approvazione del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", convertito con modificazioni, dalla legge 31 luglio 2017, n. 119, il numero delle vaccinazioni obbligatorie per i minori di età compresa tra 0 e 16 anni e per i minori stranieri non accompagnati è passato da 4 a 10^{2,8,9}: anti-poliomielitica, anti-difterica, anti-tetanica, anti-epatite B (le 4 già obbligatorie) + anti-pertosse e anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (le 6 del vaccino esavalente) + anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella. Il rispetto degli obblighi vaccinali è diventato un requisito per l'ammissione all'asilo nido e alle scuole dell'infanzia per i bambini da 0 a 6 anni; da 6 a 16 anni, i bambini e i ragazzi possono accedere comunque a scuola e fare gli esami, ma, in caso di inadempimento, si incorre in sanzioni amministrativo-pecuniarie. Sono esonerati dall'obbligo solo i minori già immuni a seguito di malattia naturale e i bambini che presentano specifiche condizioni cliniche che rappresentano una controindicazione permanente e/o temporanea alle vaccinazioni, attestata dal medico curante^{8,9}. Sono offerte attivamente e gratuitamente da tutte le Regioni le altre vaccinazioni previste dal Calendario Nazionale 2017-2019 e incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (anti-meningococcica B, anti-pneumococcica, anti-meningococcica C, anti-meningococcica ACWY, anti-rotavirus e anti-HPV).

Rispetto al 2016, la copertura media nazionale per le vaccinazioni previste dalla nascita all'adolescenza ha immediatamente e sostanzialmente risentito dell'applicazione del decreto legge 73/2017 sui nuovi obblighi vaccinali. Al 31 dicembre 2017, nei bambini a 24 mesi, si sono registrati aumenti di copertura pari al +1,21% per la vaccinazione esavalente (94,5%), al +4,42% per la prima dose di anti-morbillo, parotite, rosolia (91,7%), al +2,44% per l'anti-pneumococcica (90,8%) e al +2,36% per l'anti-meningococcica C (83,1%). Il trend generale positivo è confermato dalle coperture vaccinali a 36 mesi che tengono conto anche della quota di bambini ritardatari: +1,72% per esavalente (93,3%), +5,1% per morbillo-parotite-rosolia (92,4%). Nei bambini in età pre-scolare (5-6 anni) si sono osservati incrementi del +2,9% per la quarta dose della vaccinazione difto-tetano-pertosse-polio (88,7%) e del +3,6% per la seconda dose di anti-morbillo-parotite-rosolia (85,8%). Anche nelle coorti degli adolescenti le coperture vaccinali hanno guadagnato il +4,4% per la quinta dose di difto-tetano-pertosse-polio (68,1%) e il +4,9% per due dosi di anti-morbillo-parotite-rosolia (83,8%)².

In Puglia, il recupero delle coperture vaccinali è stato ancora più incoraggiante (Figura 3).

Figura 3. Coperture Vaccinali (CV; %) nei bambini ≤24 mesi di vita, a 5-6 anni e negli adolescenti in Puglia. Confronto tra i dati al 31 dicembre 2016, al 31 dicembre 2017 e al 30 giugno 2018



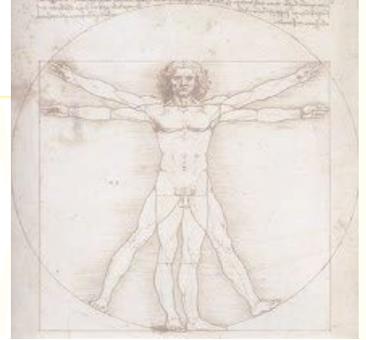
Gli effetti dell'imponente campagna straordinaria di *catch up* messa in atto dal 2017 con l'entrata in vigore della legge sui nuovi obblighi vaccinali sono risultati significativi in tutte le fasce d'età target dell'intervento. La rete dei servizi territoriali di prevenzione ha dimostrato notevoli capacità di risposta rapida alle esigenze riorganizzative dettate dal considerevole aumento della domanda di vaccinazione, invertendo di fatto il trend negativo delle coperture vaccinali. Indebolire il mandato quando ha appena cominciato a provare la sua efficacia non farà di certo mutare le condizioni epidemiologiche che ne hanno giustificato l'introduzione.

Rosa Prato, Domenico Martinelli, Francesca Fortunato
 Settore di Igiene, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia
 (rosa.prato@unifg.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescente - Coperture vaccinali. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=20
2. Ministero della Salute. I dati nazionali al 2017 sulle coperture vaccinali dell'età pediatrica e dell'adolescente. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3348
3. MacDonald NE, et al. MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4
4. Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie. Ministero della Salute. Chi dovrebbe essere vaccinato e perché: toolkit per l'azione nella società in evoluzione. Disponibile su: <http://www.ccm-network.it/progetto.jsp?id=node/1883&idP=740>
5. Giambi C, Fabiani M, D'Ancona F, Ferrara L, Fiacchini D, Gallo T, Martinelli D, Pascucci MG, Prato R, Filia A, Bella A, Del Manso M, Rizzo C, Rota MC. Parental vaccine hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine*. 2018 Feb 1;36(6):779-787
6. Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie. Ministero della Salute. Elaborazione di strategie e di interventi di comunicazione sanitaria multi-obiettivo sulle malattie infettive prevenibili e sulle vaccinazioni come mezzo per aumentare le coperture vaccinali nella popolazione. Disponibile su: <http://www.ccm-network.it/progetto.jsp?id=node/1862&idP=740>
7. Istituto Superiore di Sanità. Morbillo e Rosolia News. Aggiornamento mensile. Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia. Rapporto N. 46 - Novembre 2018. Disponibile su: http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino/RM_News_2018_46.pdf
8. Decreto Legge 7 giugno 2017, n. 73. Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.130 del 07-06-2017 - Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/06/07/17G00095/g>
9. Ministero della Salute. Vaccinazioni. Legge Vaccini. Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4824&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



IL RACCONTO DELLA SCIENZA E DELLE EMOZIONI. IL VENTO “MATTEO” E LA QUESTIONE AMBIENTALE.

Il 29 ottobre 2018 una tempesta ed un vento “cattivo”, come solo le favole sanno raccontare, ha percorso le valli dolomitiche con la forza di un uragano. Paesi isolati, acqua che non si poteva più bere, strade cancellate dalla furia delle acque e delle frane, tetti strappati alle case e linee elettriche e telefoniche interrotte. Lo stupore, il dolore e la necessità di trovare una spiegazione a quello che accade intorno a noi ha avvicinato, come raramente succede, le evidenze scientifiche con i numerosi lavori sui cambiamenti climatici ed i loro effetti, al racconto emozionale, alla percezione diffusa di un cambiamento profondo dell’ambiente e del clima, capace di incidere profondamente sulla nostra vita e come previsto da tempo anche sulla salute e le malattie. **Due racconti paralleli**, quello della ricerca scientifica e quello delle emozioni, vicini e in grado di evocare un modello nuovo anche per la metodologia del nostro lavoro, dove la ricerca scientifica e il lavoro clinico si completano con la percezione ed il racconto dei Pazienti, protagonisti rispetto ai problemi di gestione della malattia, di aderenza alle terapie, di definizione della qualità della vita, diventati elementi centrali della gestione clinica e della consapevole condivisione di molte scelte.

Due racconti paralleli

Il racconto della scienza dispone di un’ampia e solida letteratura, che può aiutarci.

Il racconto della Scienza



Un testo importante e molto conosciuto in ambito pediatrico ha come titolo **“Inquinamento e salute dei bambini – Cosa c’è da sapere, cosa c’è da fare”** - Il Pensiero Scientifico Editore. Giunto alla seconda edizione, a cura di Giacomo Toffol, Laura Todesco e Laura Reali e di un ampio gruppo di autori, tutti pediatri del gruppo “Pediatri per un mondo possibile” dell’Associazione Culturale pediatri. Nella presentazione Federica Zanetto ci ricorda che già il documento dell’ACP del 2007 sottolineava che “il degrado dell’ambiente naturale è alla base di un’alterazione delle condizioni globali di salute, particolarmente evidente nell’età infantile. Nei bambini è stata dimostrata la correlazione fra livelli di inquinamento atmosferico e riduzione del peso alla nascita, aumento della prevalenza di infezioni delle basse vie respiratorie, asma, tosse secca notturna, riduzione della funzionalità respiratoria e in più la correlazione fra concentrazione di sostanze neurotossiche assunte e danno neurologico. Infine attualmente presenti nell’ambiente hanno dei potenziali effetti di

molte sostanze chimiche tossicità a lungo termine ancora sconosciuti”. Nella prefazione, Roberto Romizi sottolinea che “i nuovi scenari che si stanno generando in questi anni hanno determinato una vera e propria emergenza ambientale dovuta sia all’aumento di sostanze chimiche pericolose, che hanno determinato l’inquinamento dell’aria, dell’acqua e del suolo, sia ai cambiamenti climatici (desertificazione, siccità, deforestazione, uragani, incendi, alluvioni) che alla perdita della biodiversità. Intanto si registra anche un’emergenza sociale con un aumento della povertà e delle disuguaglianze. In questo scenario i danni per la salute sono molteplici”. E ancora sul tema del cambiamento climatico e dei suoi effetti sulla salute Laura Reali scrive nell’introduzione che “grazie a modelli climatici via via più sofisticati è sempre più chiaro il peso che il cambiamento climatico in atto, causato dalle crescenti emissioni di gas serra, sta avendo sulla salute dei bambini. Il progressivo incremento delle temperature medie determina un corrispettivo aumento di eventi estremi, come tempeste e siccità, che influenzano la salute dei bambini, sia per esposizione diretta a temperature estreme, sia per le modifiche della diffusione di malattie trasmesse da vettori”. E sul tema dell’inquinamento riporta come “l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) calcola che l’inquinamento ambientale è responsabile di circa 8,9 milioni di morti in tutto il mondo ogni anno; molto più dei decessi causati da malaria, tubercolosi e HIV/AIDS messi insieme.”

L’inquinamento atmosferico è una delle principali minacce per la salute ambientale.

E questo racconto può continuare con il più recente documento dell’OMS dell’ottobre 2018 che ha per titolo: **“Air pollution and child health: prescribing clean air”** da cui possiamo riprendere alcune annotazioni. “Questo rapporto riassume le più recenti conoscenze scientifiche sui legami tra esposizione all’inquinamento atmosferico ed effetti nocivi sulla salute dei bambini. Ha lo scopo di informare e motivare l’azione individuale e collettiva degli operatori sanitari per prevenire danni alla salute dei bambini dovuti all’esposizione all’inquinamento atmosferico. L’inquinamento atmosferico è una delle principali minacce per la salute ambientale. L’esposizione a particelle fini nell’ambiente e nelle abitazioni provoca circa sette milioni di morti premature ogni anno. L’inquinamento atmosferico ambientale (AAP) da solo impone costi enormi all’economia globale, ammontando a più di 5 trilioni di US \$ le perdite totali di benessere nel 2013. Le prove

Un’emergenza sanitaria pubblica globale



sono chiare: l'inquinamento atmosferico ha un impatto devastante sulla salute dei bambini.”

E ancora: “Ogni giorno in tutto il mondo, miliardi di bambini sono esposti a livelli di inquinamento atmosferico non sicuri. Il risultato è un'emergenza sanitaria pubblica globale. L'inquinamento atmosferico, che si incontra all'aperto o al chiuso, pone seri rischi per la salute dei bambini. Nel 2016, il 93% della popolazione globale di età inferiore a 18 anni, compresi 630 milioni di bambini sotto i 5 anni, sono stati esposti a livelli ambientali di inquinamento di PM (PM_{2,5}) che superano la media annuale della linea guida dell'OMS. Circa tre miliardi di persone sono state esposte a HAP (inquinamento atmosferico domestico) dall'uso di combustibili inquinanti per cucinare. Nel 2016 HAP e AAP hanno contribuito in modo significativo al cambiamento climatico globale. L'uso domestico dell'energia è una fonte sia di CO₂ che di agenti inquinanti climatici a vita breve come metano, carbone nero e composti organici volatili. Gli inquinanti climatici di breve durata sono emessi anche da veicoli e generatori alimentati a diesel, da combustione a cielo aperto di rifiuti agricoli e dalla produzione di bestiame. Alcuni dei prodotti di combustione incompleta di biomassa o combustibili fossili contribuiscono alla formazione di O₃ (ozono), un altro potente inquinante climatico. Il carbone nero e l'O₃ danneggiano la salute dei bambini sia a breve termine, per esposizione diretta,

sia a lungo termine, aumentando l'insicurezza alimentare. Il clima estremo, la scarsità d'acqua e l'incidenza di malattie infettive provocate dai cambiamenti climatici globali e con l'aumento della temperatura atmosferica, aumentano malattie trasmissibili, malattie diarroiche e denutrizione - alcuni dei principali killer di bambini piccoli. Aumenteranno anche le concentrazioni di O₃ a livello del suolo, di pollini, muffe e altri agenti inquinanti, esacerbando le malattie respiratorie nei bambini, come l'asma e le allergie. La relazione tra inquinamento atmosferico e cambiamenti climatici è complessa: l'AAP contribuisce al cambiamento climatico e il cambiamento climatico influisce sulla qualità dell'aria. L'aumento delle temperature può causare uno smog più frequente e più grave e concentrazioni medie annuali più elevate di PM_{2,5} in alcune parti del mondo. Gli effetti interconnessi di HAP, AAP e cambiamenti climatici rafforzano i benefici della riduzione delle emissioni per la salute e l'ambiente”.

E il nostro racconto può continuare con un altro importante ed altrettanto recente documento della European Environment Agency. **EEA Report No 12/2018: Air quality in Europe**. “Questo rapporto presenta una panoramica e un'analisi aggiornate della qualità dell'aria in Europa e si concentra sullo stato di qualità dell'aria nel 2016. Il rapporto esamina i progressi verso il rispetto degli standard di qualità dell'aria stabiliti nelle due direttive sulla qualità dell'aria ambientale attualmente in vigore (UE, 2004 e 2008) e gli obiettivi a lungo termine di raggiungere livelli di inquinamento atmosferico che non conducano ad un danno inaccettabile per la salute umana e l'ambiente, come presentato negli ultimi due programmi di azione europei per l'ambiente (UE, 2002 e 2013), avvicinandosi alle linee guida sulla qualità dell'aria (WHO, 2000, 2006a) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)”. Possiamo riprendere da questo documento alcune considerazioni: “L'inquinamento atmosferico e il cambiamento climatico sono intrecciati. Parecchi inquinanti atmosferici sono anche gli elementi, che hanno un potenziale impatto sul clima e sul riscaldamento globale nel breve termine. Ozono e il carbone nero (BC), una delle componenti del particolato (PM), sono esempi di inquinanti atmosferici in grado di indurre cambiamenti climatici di breve durata e di contribuire direttamente al riscaldamento globale”. “Quando si parla di Europa, la qualità dell'aria rimane bassa in molte aree, nonostante le riduzioni in emissioni e concentrazioni ambientali. Una azione efficace per ridurre l'inquinamento atmosferico e il suo impatto richiede una buona comprensione delle cause, come vengono trasportati e trasformati gli inquinanti nell'atmosfera, come la composizione chimica dell'atmosfera cambia nel tempo e come gli inquinanti hanno un impatto sugli esseri umani, sugli ecosistemi, sul clima e successivamente sulla società e sull'economia. Il controllo dell'inquinamento atmosferico, richiede che la collaborazione e l'azione coordinata a livello internazionale, nazionale e locale sia mantenuta, in coordinamento con altri aspetti ambientali, clima e politiche settoriali”. E ancora: “sia l'esposizione a breve che a lungo termine dei bambini e degli adulti all'inquinamento atmosferico possono portare a ridurre la funzione polmonare, a sviluppare infezioni respiratorie e ad aggravare l'asma. L'esposizione materna all'inquinamento atmosferico è associato a impatti negativi sulla fertilità, sulla gravidanza, sulla salute nei neonati e nei bambini (WHO, 2005, 2013b)...”. “L'inquinamento atmosferico porta al degrado ambientale, compreso il degrado degli ecosistemi naturali. A livello del suolo l'Ozono può danneggiare le colture, le foreste e altre vegetazioni, compromettendone la crescita e incidendo sulla biodiversità. In molte parti del centro e del sud Europa, le praterie sono a rischio a causa dell'esposizione agli attuali livelli di Ozono, che possono cambiare la composizione della comunità vegetale, la fioritura e la produzione di semi per alcune specie (Harmens et al., 2016)”.

L'inquinamento atmosferico e il cambiamento climatico sono intrecciati

E la parte scientifica di questo racconto può arrivare all'oggi. Al primo **Simposio Scientifico Internazionale su Salute e Cambiamenti Climatici**, che si è tenuto a Roma all'Istituto Nazionale della Sanità (ISS), il 3-5 dicembre 2018. **Walter Ricciardi** ha così riassunto: “Il cambiamento climatico sta diventando una questione sempre più urgente e l'applicazione di misure ed azioni sono necessarie a tutti i livelli per prevenire e mitigare l'impatto sull'ambiente e sulla salute umana. Gli impatti e le conseguenze degli eventi legati al cambiamento climatico sulla salute umana sono drammatici, l'OMS afferma che: 1) le malattie trasmesse da vettori aumenteranno con più umidità e calore; 2) la produzione di cibo sarà destabilizzata dalla siccità; 3) l'inquinamento atmosferico porterà a più allergie e asma; 4) le acque più calde e le inondazioni aumentano il rischio di trasporto di malattie. L'OMS stima che i cambiamenti climatici dovrebbero causare ulteriori 250.000 morti all'anno in tutto il mondo tra il 2030 e il 2050. I cambiamenti climatici minacciano la nostra salute e tutti sono a rischio, sia in un villaggio rurale, o su una piccola isola, nelle zone costiere o in una grande città. In questo contesto è importante riconoscere ed evidenziare i segnali che il nostro pianeta ci manda, in particolare i nostri ecosistemi che sono strettamente connessi con il benessere e lo stato di salute delle popolazioni. I segnali di alterazione o deterioramento dell'ecosistema devono essere considerati come un allarme. L'OMS afferma infatti che è necessaria una nuova prospettiva che si concentri sugli ecosistemi e sul riconoscimento della buona salute a lungo termine nell'uomo”.

Gli impatti e le conseguenze degli eventi legati al cambiamento climatico sulla salute umana sono drammatici

Altri contributi ci aiutano a completare questa parte del racconto. **Philip J. Landrigan** dello Schiller Institute for Integrated



Science and Society, Boston College, Boston, USA: “L’ inquinamento è una causa massiccia e trascurata di malattie, morte e compromissione dell’ambiente. Per affrontare il problema trascurato dell’inquinamento, abbiamo formato la Lancet Commission sull’inquinamento e la salute. Gli obiettivi erano di sensibilizzare sul tema dell’inquinamento, di contrastare la sottovalutazione della correlazione fra malattie e inquinamento (Pollution-Related Disease – PRD), e mobilitare le risorse e la volontà politica necessaria per controllare l’inquinamento e prevenire la PRD.

L’inquinamento e la PRD non sono le conseguenze inevitabili dello sviluppo economico. L’idea che i Low and Middle-Income Countries (LMICs) debbano passare attraverso una fase di inquinamento e malattia man mano che crescono è dovuta a dati obsoleti e non ben documentati. Strategie di controllo dell’inquinamento comprovate ed economicamente vantaggiose sono disponibili oggi per tutti i paesi anche con diversi livelli di reddito. Queste soluzioni sono basate sulle leggi, la politica e la tecnologia, e le più efficaci sono quelle in grado di eliminare l’inquinamento alla fonte”.

L’inquinamento e la Pollution-Related Disease non sono le conseguenze inevitabili dello sviluppo economico

Tamer S. Rabie, Maria Gracheva, Stephen Dorey - World Bank, Washington DC, USA: “Gli impatti sulla salute dei cambiamenti climatici sono significativi. Ma sono previsti anche costi compresi tra 2 e 4 miliardi di dollari USA per assistenza sanitaria con impatti di vasta portata sull’economia in generale. A meno che non venga intrapresa un’azione concertata si prevede che oltre 100 milioni di persone saranno spinte verso l’estrema povertà entro il 2030, con impatti sulla salute legati al clima che svolgono un ruolo importante. Guardando al futuro, il mondo ha bisogno di sfamare 9 miliardi di persone entro il 2030, ridurre le emissioni e fornire elettricità a 1.1 miliardi, mentre si supera l’uso dei combustibili fossili. I preparativi devono essere fatti per 2 miliardi di nuovi abitanti delle città, riducendo contemporaneamente l’impatto del carbone e migliorando la resilienza urbana. Non c’è dubbio che il cambiamento climatico è la sfida decisiva per questa e per le generazioni future”.

il cambiamento climatico è la sfida decisiva per questa e per le generazioni future.

Queste ultime considerazioni mi pare possano essere il tragitto, il ponte che ci permettono di passare dalla narrazione della scienza a quella delle emozioni che si vanno sviluppando anche partendo dagli avvenimenti da cui siamo partiti aprendo questo racconto. Qualche giorno dopo il 29 ottobre 2018 il Sindaco di Auronzo di Cadore, **Tatiana Pais Becher** ha scritto questa sua riflessione: “devi sapere che il mondo è cambiato. Hai dormito quando fuori c’era l’apocalisse e per questo ti invidiamo”. Così recitava una frase scritta su un foglio bianco appeso alla finestra al mattino di martedì 30 ottobre; mia figlia l’aveva scritta rivolgendosi al fratello minore che, imperturbabile, si era coricato la sera prima dell’arrivo dell’uragano dormendo senza avvertire alcunché. Ancor prima di aver avuto modo di uscire di casa per verificare i danni realmente accaduti lei si era avvalsa del termine “apocalisse” per descrivere il caos climatico che aveva colpito il nostro bellissimo paese delle Tre Cime di Lavaredo. Ebbene il mondo è davvero cambiato da quella sera del 29 ottobre, sicuramente quello prossimo a noi: Cadore e Comelico, ma anche tutta la Provincia di Belluno che include il 70% del territorio delle Dolomiti Patrimonio Dell’Umanità. L’entità del fenomeno e la vastità dell’area interessata non ci ha permesso di effettuare ancora una stima precisa dei danni, visto che le ferite sono molteplici: frane, torrenti esondati, edifici scoperti, strade distrutte e foreste annientate. Presumibilmente la ferita più profonda nell’anima del popolo cadorino, la cui ricchezza nello stemma del Cadore è simboleggiata proprio da un abete, sono le distese di boschi rasi al suolo, intere foreste di abeti secolari, componenti fondamentali del paesaggio, della vita e dell’economia che sono stati abbattuti per sempre. I boschi costituiscono da sempre la prima difesa idrogeologica, il primo ostacolo naturale contro valanghe e smottamenti, ma i boschi sono anche luogo privilegiato di camminate e soste di riflessione: inoltrandosi in essi l’essere umano sembra voler instaurare un dialogo quasi segreto, nel tentativo di trarre ispirazione dai giochi di luce dei rami degli alberi che si stagliano contro il cielo. Come scrive l’amico Mauro Corona nel suo libro “Le Voci del Bosco” pure gli alberi possiedono un’anima: “Gli alberi sono come noi e noi siamo come alberi, ognuno con il proprio carattere, struttura fisica, fortuna e disgrazia. Osservando le piante, tutti ci possiamo riconoscere nell’una o nell’altra perché anch’esse, come noi, possiedono una personalità, un modo di vivere, un’educazione, una cultura”. Nei giorni seguenti è comparso sul Corriere della Sera un videoreportage a firma di **Antonio Castaldo** di cui riporto alcuni stralci e link del video. Mi paiono utili a concludere questo nostro racconto. “C’è una foresta capovolta, un groviglio di tronchi fatti a pezzi da cui emergono solitari quattro o cinque spuntoni conficcati nel caos. E ci siamo noi, arrampicati in cima a una piramide di alberi divelti e scheggiati, al centro di una radura sospesa sui resti di un antico e maestoso bosco. Alessandro Giacomelli borbotta, lo si sente appena: «Il vento Matteo è tornato. Questa volta era incazzato sul serio». Siamo in Val Visdende, nel Cadore ferito dalla tempesta di fine ottobre (provincia di Belluno). Un chilometro alle nostre spalle, scorre un torrente lanciato verso il Piave. Nel verde delle montagne che incornicia la piana, si aprono squarci enormi, e ovunque legno, su legno, su legno accatastato alla rinfusa. I signori di queste vallate, gli abeti rossi, sono inginocchiati ai nostri piedi. «Mai visto un disastro così, mai», commenta il mio accompagnatore. Pur abitando nella vicina Auronzo di Cadore, fino ad oggi non aveva osato venire quassù. «Lo sai, odio quelli che curiosano in giro». Guardia forestale in pensione, e prima ancora campione di sci di fondo. Ora cammina innanzi a me, in mezzo a un enorme gioco di Shanghai, mentre le motoseghe rombono tra barricate di legname. Eppure Matteo era andato via tanti anni fa, scomparso nel nulla con il suo padrone, il colonnello Sebastiano Procolo. A salutarli tra tendaggi di neve rischiarati dalla luna, un picchetto d’onore composto da ombre. Sono passati 91 anni da quel gelido primo dell’anno, perché la storia raccontata da Dino Buzzati aveva anche una data, il capodanno del 1927. E ora a quanto pare il vento de Il Segreto del Bosco Vecchio è tornato. Nel 1993 Ermanno Olmi, il regista scomparso lo scorso maggio a 86 anni, ricavò dal romanzo di Buzzati del 1935 un film di magia semplicità. In quota, ad oltre 1500 metri sul livello del mare, gli alberi sono ancora tutti in piedi. Il vento si è infilato nelle valli, prendendo velocità a causa degli inusuali sbalzi di temperatura di questo caldissimo autunno. Ha fatto

Il racconto delle Emozioni

il mondo è cambiato da quella sera del 29 ottobre

Mai visto un disastro così, mai



franare strade e falciato oltre un milione di alberi nella sola provincia di Belluno. Abbiamo appena varcato l'ingresso della foresta di Somadida, un parco protetto, dove da decenni è vietato toccare anche solo un rametto. Proprio come il Bosco Vecchio: «Là c'erano gli abeti più antichi della zona. Da centinaia e centinaia di anni non era stata toccata nemmeno una pianta», scriveva Buzzati. Un esercito di geni popolava questa foresta incantata. Dimoravano negli alberi, salvo prendere forma umana quando qualcuno, il Procolo ad esempio, ne minacciava la sopravvivenza. «Chissà come avranno reagito a questo pandemonio», aggiunge Giacomelli, ormai coinvolto nel gioco di rimandi tra film, romanzo e vita reale. Perché è proprio in questo fitto intrigo di alberi monumentali che Olmi decise di girare gran parte del suo film. Scavalchiamo due tronchi di quasi un metro di diametro, sdraiati l'uno sull'altro in una radura trafitta dai raggi del sole, e dinanzi a noi volteggiano due insetti dalle piccole ali trasparenti. «Bisogna sbrigarsi a togliere di mezzo gli alberi caduti, le farfalle arriveranno in primavera. A giugno depositeranno le loro larve, e in estate il legno verrà divorato dai parassiti. Con il rischio di intaccare anche i boschi sani». Alessandro le chiama farfalle, proprio come faceva Buzzati: «Una densa nuvola di piccole, tozze farfalle bianchicce si alzò rapidamente in cielo». In realtà il nome del parassita dell'abete rosso è Bostrico, il temutissimo tipografo, e in questi giorni di conta dei danni, tra lavori affannosi di ripristino e consolidamento, incarna la preoccupazione di tutti di vedere un disastro degenerare in cataclisma. Il prefetto aveva ordinato la chiusura di scuole e uffici pubblici a partire dalle 13, e l'intero pomeriggio era trascorso in un clima di surreale attesa. Strade deserte, poca vita in giro, tutti chiusi in casa, ad attendere il peggio. Che immancabilmente è arrivato. Anche nel romanzo di Buzzati la grande tempesta, la sfida tra i venti rivali Matteo ed Evaristo, era stata in qualche modo annunciata: «L'intera popolazione, sprangate accuratamente le case, salì al culmine dei monti circostanti per assistere alla lotta». Alla fine Matteo ebbe la peggio, non era più lo stesso feroce ventaccio di una volta. Eppure, prima di ritirarsi in buon ordine, giurò al suo padrone: «Ho bisogno di un po' di tempo, ma in due tre mesi voglio vedere se Matteo non torna quello di prima». C'è voluto quasi un secolo, però Matteo è tornato, più forte e devastante di prima. Ermanno Olmi, nella prefazione ad un volume fotografico dedicato al film, scrisse: «Ci sono momenti in cui anche noi adulti ci sentiamo deboli e disarmati di fronte alle difficoltà del mondo. La realtà in cui viviamo ci appare (e purtroppo molto spesso lo è davvero) assurda e ingovernabile».

https://www.corriere.it/video-articoli/2018/11/23/vento-alberi-abbattuti-orme-olmi-bosco-buzzati-ferito-maltempo/3cb3a5d4-eead-11e8-862e-eefe03127c3f.shtml?refresh_ce-cp

Ermanno Baldo, Rovereto
(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 (7)" 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, a welcome message reads: "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: "You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials." A section titled "Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)" follows, explaining that the database is designed to classify clinical studies to answer specific questions, such as which interventions are effective and to what extent the literature allows for clinical decisions. A "QUICK MENU" is located on the left side, listing links for Database, Topics, About, Help, and Contact. The "Latest articles" section is partially visible at the bottom.

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.

