

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Opinioni

Qualità dell'assistenza: quale è quella percepita?

Centri a confronto

Riporta i dati della casistica del tuo Centro per gli anni 2008-2009-2010, relativi ai parametri nutrizionali, ed illustra sinteticamente la strategia nutrizionale applicata nei primi 20 anni di vita.

Saper fare

Gestione del catetere venoso centrale tipo Port

Casi clinici

Bioetica

Screening del "portatore": alcune riflessioni (seconda parte)

Narrazione e Medicina

Storie di lavoro e fibrosi cistica (seconda parte)

Medicina delle evidenze

"Effectiveness" dei farmaci in fibrosi cistica: uso dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (ibuprofene)

Novità della SIFC

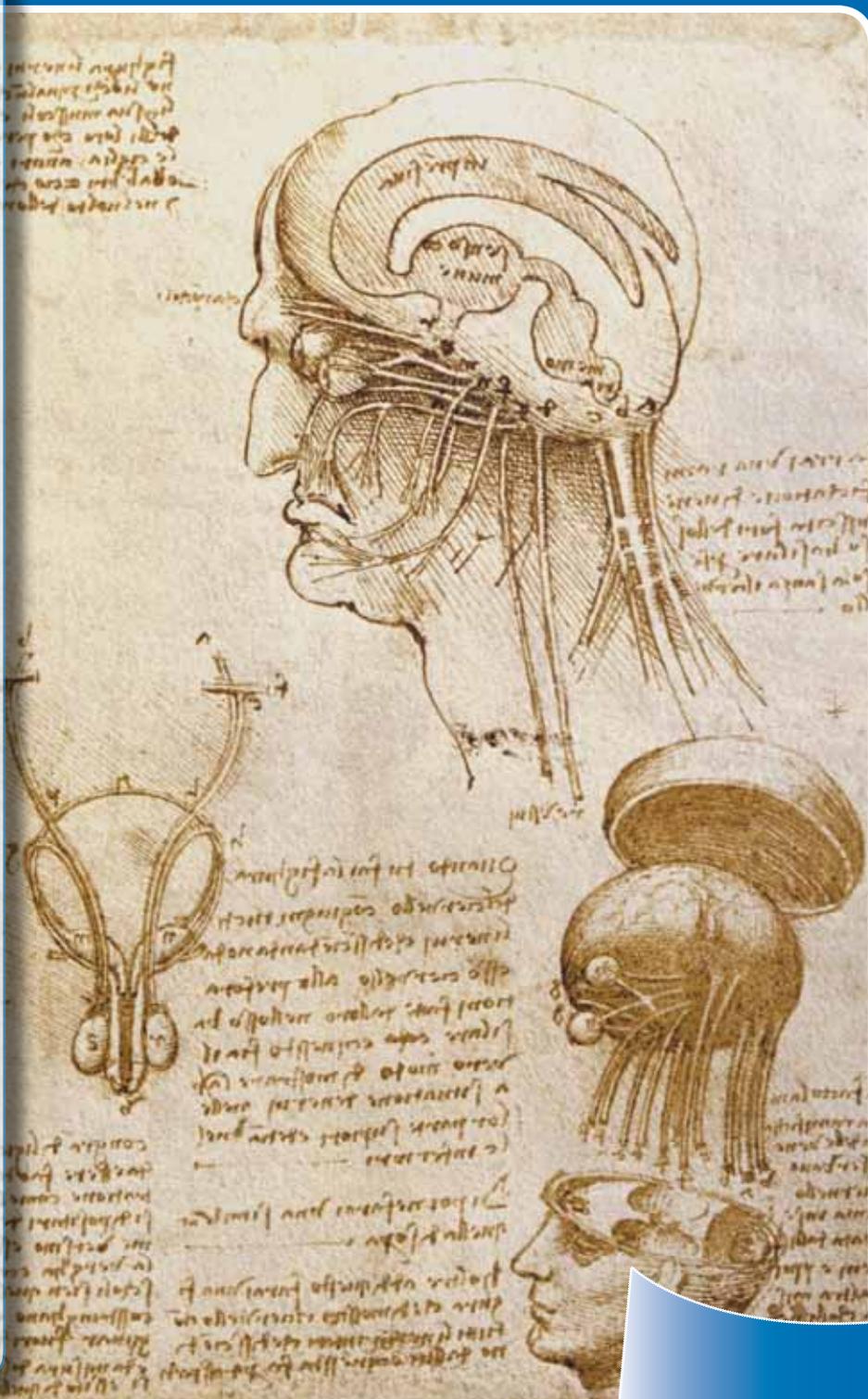
Perchè occuparsi di sessualità in Fibrosi Cistica

WWW.FC

Medicina, cultura ed arte

L'arte e il cervello: intersezioni e cortocircuiti nel Rinascimento

Dino Felisati. I dannati dello Spielberg. Un'analisi storico-sanitaria. Franco Angeli Ed.



Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriali

Ricerca scientifica in Fibrosi Cistica: è veramente orientata ai fabbisogni dei pazienti?

G. Borgo, Verona

Se ne è andato il prof. Antonio Cao, un maestro e uno scienziato

Maria Cristina Rosatelli, Cagliari

Pag. 3

Pag. 5

Opinioni

A cura di A. Amaddeo, R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

Qualità dell'assistenza: quale è quella percepita?

Pag. 6

Centri a confronto

Riporta i dati della casistica del tuo Centro per gli anni 2008-2009-2010, relativi al percentile del rapporto tra peso ed altezza nei primi 24 mesi ed al percentile del BMI nei pazienti di età 2-20 anni, secondo i valori normali del CDC: commenta i dati, confrontandoli anche con quelli del Patient Registry 2009-2010 della CF Foundation e/o con un altro riferimento ed illustra sinteticamente la strategia nutrizionale applicata nei primi 20 anni di vita presso il tuo Centro.

D. Salvatore, S. Bia, C. Colangelo, Potenza

B. Mannozi, F. Battistini, Cesena

Pag. 10

Saper fare

Gestione del catetere venoso centrale tipo Port

P. Collufio, O. Corsi, Genova

Pag. 14

Casi clinici

A cura di A. Amaddeo, R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

Caso 11

Pag. 16

Bioetica

A cura di P. Funghi

Screening del "portatore": alcune riflessioni (seconda parte)

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il problema e le sue riflessioni (Dr. R. R.), alcuni genetisti (G. Borgo, Verona – G. Castaldo, Napoli), tre medici specialisti di fibrosi cistica (V. Raia e A. Sepe, Napoli – R. Gagliardini, Napoli – V. Lucidi, Roma), uno psicologo (R. Nobili, Milano), un fisioterapista di Trieste, un infermiere di Cerignola, alcuni pazienti adulti (Marina, Marco, Jessica) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

Pag. 17

Narrazione e Medicina

Storie di lavoro e fibrosi cistica (seconda parte)

a cura di E. Baldo, Rovereto

Pag. 29

Medicina delle evidenze

A cura di G. Vieni

"Effectiveness" dei farmaci in fibrosi cistica: uso dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (ibuprofene)

Pag. 31

Novità della SIFC

Perchè occuparsi di sessualità in Fibrosi Cistica

Pag. 33

www.cf

A cura di D. Salvatore

Pag. 34

Medicina, cultura ed arte

L'arte e il cervello: intersezioni e cortocircuiti nel Rinascimento

M. Conese, Foggia

Dino Felisati. I dannati dello Spielberg. Un'analisi storico-sanitaria. Franco Angeli Ed.

Recensione ed intervista all'autore

E. Baldo, Rovereto

Pag. 36

Pag. 39

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direttore Editoriale

Cesare Braggion

Comitato editoriale

Alessandro Amaddeo

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Giuseppe Vieni

Luigi Ratclif

Mirco Ros

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Giuseppe Magazzù

Consiglio Direttivo: Anna Brivio, Silvia Campana, Giuseppe Castaldo, Carlo Castellani, Mirella Collura, Barbara Messori, Maria Vittoria Di Toppa.

email: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

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

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c., Via Quintiliano, 37-41, 20138 Milano, Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© Scientific Publications s.r.l., Milano

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo





Ricerca scientifica in Fibrosi Cistica: è veramente orientata ai fabbisogni dei pazienti?

Spett. Direzione Orizzonti FC,
Spett. Direzione Medico & Bambino

Ho letto con molto interesse l'Editoriale scritto da G.Vieni: "Ricerca scientifica in Fibrosi Cistica: è veramente orientata ai fabbisogni dei pazienti?" (Orizzonti FC 2012, No 1, riportato da Medico e Bambino nel numero di giugno 2012). E scrivo perché mi è sembrato che, volendo proporre una similitudine fra quanto accade per la ricerca in campo oncologico e la ricerca per la fibrosi cistica, abbia fornito una visione dell'argomento che, per lo meno per quanto riguarda il panorama italiano, merita di essere integrata con alcune informazioni, a mio avviso importanti.

Non conosco la realtà della ricerca oncologica, penso che se Liberati nella sua lettera a Lancet ha scritto così (The Lancet 2011; 378:1777), dato lo spessore dell'uomo, doveva avere le sue ragioni; ma credo di avere la possibilità di una visione diretta della ricerca FC italiana, per lo meno quella che gravita intorno ad un ente come la Fondazione per la Ricerca FC (FFC) (www.fibrosicisticaricerca.it) e che è peraltro fortemente inserita nella più generale ricerca FC internazionale, che immagino sia quella cui fa riferimento l'editoriale di Vieni. Possiamo dire che vent'anni fa la ricerca FC in Italia non esisteva quasi; e la maggior parte di tutto quello che aveva il sapore della ricerca veniva fatto all'estero. Un po' alla volta invece la malattia FC è diventata per i ricercatori italiani un tema interessante, e ha attratto uomini e mezzi. Non è nata come ricerca con imprinting "accademico" (anche per questo il paragone con l'articolo di Liberati è un po' forzato), sia perché i centri di cura e di ricerca non erano allocati solo nelle università; sia perché la FFC, organizzazione che si basa esclusivamente su fondi raccolti attraverso donazioni e non ha nessun contributo statale, si proponeva e si propone come ente finanziatore indipendente, dotato di un budget di limitate dimensioni, da amministrare oculatamente: la fibrosi cistica (la più diffusa delle malattie genetiche gravi) è una realtà comunque "rara" rispetto ai tumori e suscita nella società minor interesse e di gran lunga minor supporto (anche finanziario).

In questo contesto l'operato di FFC è consistito (e consiste tuttora) nel proporre un metodo di valutazione e selezione dei progetti secondo peer reviewers, che è il metodo adottato internazionalmente a ragionevole garanzia della qualità dei progetti; certo non esente da difetti, ma finora l'unico verificabile e riproducibile. Potendo contare su di un maggior sostegno economico, in quindici anni i ricercatori italiani hanno prodotto molto nel campo del "difetto di base" (il gene e i suoi meccanismi di funzionamento), e in campo microbiologico e infiammatorio (www.fibrosicisticaricerca.it > sezione Ricerca e Formazione > Risultati e Pubblicazioni). Più modesta la produzione nel campo della ricerca clinica ed epidemiologica, per ragioni che a mio parere hanno molto a che fare con la difficoltà dei clinici di fare assistenza e ricerca insieme (quando le risorse non coprono nemmeno i bisogni della sola assistenza), con la mancanza di uno strumento indispensabile (il registro malattia) e con il prevalere di una certa logica individualista e campanilistica, tipicamente italiana; gli interessi personali e di carriera (evocati dall'Editoriale) non mi sembrano aver giocato in questo problema una parte importante.

A mia conoscenza in Italia è stato realizzato un solo trial di fase IV, non sono stati avviati trial di fase III, ma nemmeno trial di fase I e II, citati nell'articolo come troppo numerosi (ma probabilmente il riferimento è di nuovo al panorama internazionale); e per questi ultimi la spiegazione è che per arrivare alla sperimentazione clinica, anche di fase I e II, bisogna avere in mano molecole candidate a diventare farmaci, che abbiano superato la fase preclinica (studi su modelli cellulari e animali). I progetti di ricerca finanziati da FFC hanno identificato molecole candidate che hanno superato o stanno superando la fase preclinica e debbono essere traghettate (il famoso ponte di difficile costruzione!) alla fase clinica, passaggio che richiede risorse elevatissime. Per cercare queste risorse siamo andati a interpellare le industrie farmaceutiche, le quali hanno fatto, almeno a parole, dichiarazione d'interesse, proprio perché cominciano a capire che è meglio avere l'esclusiva della produzione di un farmaco innovativo e potenzialmente "indispensabile", piuttosto che cimentarsi nella competizione di mercato con un prodotto analogo ad altri. Atteggiamento quindi, speriamo, diverso da quello descritto dall'editoriale, almeno in prospettiva. Abbiamo fiducia che questo porti a un'importante svolta "traslazionale" della ricerca, con un percorso del tutto analogo a quello compiuto da Telethon nell'evoluzione delle caratteristiche di alcuni suoi progetti, passati dalla ricerca di base alla ricerca traslazionale. E confidiamo di avere maggiori elementi in mano, adesso, per identificare criteri di priorità per orientare gli investimenti, cosa che prima era più difficile fare.

Certamente i malati dicono: ma che cosa hanno cambiato queste ricerche nella nostra vita quotidiana? Che cosa hanno prodotto ai fini della possibilità di guarire dalla FC? E questo è il commento nei confronti della ricerca italiana come di quella internazionale. E anche quando la ricerca dà risultati importanti, come di recente con il Kalydeco (il primo farmaco capace di intervenire su particolari mutazioni genetiche), non arriva mai abbastanza in fretta e non dà risultati sufficientemente "personali" (ogni malato ha il "suo problema", per il quale la ricerca non fa abbastanza, perché la malattia è dovuta a un gene con numerosissime mutazioni e comporta quadri clinici di diversa gravità ed evoluzione). Certamente i malati hanno diritto a far valer la loro voce: ma non dovremmo incoraggiare una sorta di atteggiamento "rivendicativo", non mi sembrerebbe

utile. Chiediamoci piuttosto se molta della loro insoddisfazione non sia anche determinata da un bisogno di conoscenza che non abbiamo il tempo di colmare (luci ed ombre della ricerca: vedi l'esempio della terapia genica, vedi l'esempio del denofusol o del glutatone); da una nostra incapacità a trasmettere informazioni scientifiche con linguaggio comprensibile; da uno scarso sostegno all'acculturamento (che cosa sanno i malati delle modalità con cui i ricercatori rendono noti i loro risultati? delle fasi della ricerca? dei suoi tempi irrinunciabili: almeno dieci anni per un nuovo antibiotico! e dopo innumerevoli ricerche apparentemente senza un chiaro senso in campo microbiologico!); operazioni tutte o quasi tutte indispensabili perché possano dare reali contributi critici.

Le associazioni dei malati, dice l'Editoriale, dovrebbero dotarsi di "personale abile a svolgere compiti essenziali in quest'ottica, consulenze in grado di comprendere le priorità della ricerca e definire le direzioni su cui muoversi". Mi chiedo se applicare il principio della "delega ai consulenti" sia la soluzione ottimale. E' un percorso articolato che andrebbe intrapreso, i pazienti non possono farlo da soli, ma se lo delegano, finisce anche presto. Il ruolo dei sanitari è concorrere a costruirlo, individuando tappe e modi che diano loro consapevolezza e indipendenza, a partire da piccoli passi concreti (ad esempio, i rappresentanti dei pazienti che caratteristiche debbono avere? Come interagiscono con gli altri enti? Che obiettivi si danno?).

Non possiamo negare che la ricerca in campo FC in Italia soffra di ostacoli culturali (dovremmo superare la logica del campanile e dell'autoreferenzialità), organizzativi (andrebbe cercata una maggior integrazione delle competenze), economici (sarebbe fondamentale utilizzare al massimo le poche risorse evitando iniziative frammentate e sovrapposte). Proprio per queste difficoltà, sarei molto cauta nell'introdurre in questa realtà, che sta cercando faticosamente le vie che portano all'aggregazione, un nuovo elemento rappresentato dal fatto che la ricerca non risponderebbe ai "fabbisogni reali" (?) dei pazienti e che questo dipenderebbe dagli interessi devianti dei ricercatori o promotori di ricerca. Le riflessioni contenute nell'Editoriale sono rivolte ai "tecnici", ma arriveranno certamente ai malati FC: e in questa prospettiva trovo un po' rischioso alimentare quello che, a mio parere, è più un mito che una valutazione basata su elementi di realtà. Cercando "i colpevoli" (che sarebbero i ricercatori cattivi), si rischia di cadere nel demagogico. In realtà il problema è complesso, conviene semplificarlo in questo modo? Anche nell'interesse dei malati, mi sembrerebbe più opportuno aprire un dibattito, diffondere i messaggi che possono unire, piuttosto che quelli che possono dividere.

Dott. Graziella Borgo,

*Vicedirettore scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Responsabile Comunicazione Scientifica FFC
(borgograziella@gmail.com)*



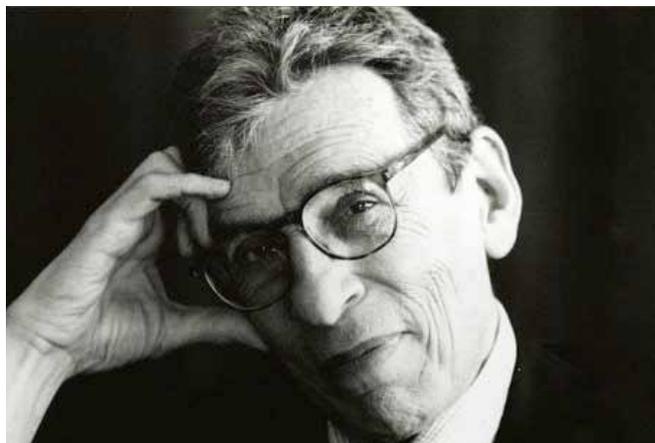
Se ne è andato il prof. Antonio Cao, un maestro e uno scienziato....

Se ne è andato il prof. Antonio Cao, un maestro e uno scienziato di fama internazionale nel campo della pediatria, della genetica, dell'ematologia, che ha svolto un ruolo fondamentale nella storia della talassemia e nella diagnosi e cura di molte malattie genetiche.

Nato a Cagliari nel 1929, laureato in Medicina e chirurgia a Cagliari nel 1954, ha lasciato la sua città alla fine degli anni '60 per seguire il suo maestro, il prof. Tangheroni a Perugia, dove ha insegnato Pediatria sino al 1974 quando è tornato a Cagliari per dirigere la Seconda Clinica Pediatrica ed il Centro per le Microcitemie. E' in quegli anni che nasce e si sviluppa il progetto di controllo e cura delle talassemie, anche grazie alla sua amicizia e collaborazione con due eminenti ricercatori americani, il prof. Y.W. Kan e il prof. M. Kaback.

E' stato uno dei primi a capire l'importanza dell'approccio globale al controllo della talassemia attraverso l'assistenza, la prevenzione, la ricerca, la formazione e la conoscenza di quella che era considerata una piaga sociale. Pioniere nell'applicazione delle nuove tecnologie di screening e diagnosi prenatale, è stato uno degli artefici delle prime diagnosi prenatali con le metodiche di analisi del sangue fetale prima e del DNA successivamente. Ha dato anche un'enorme contributo alla comprensione della fisiopatologia e della variabilità genetica della malattia. Il modello sardo di controllo della talassemia, da lui ideato e realizzato, è stato adottato in molti paesi ed è valso al Centro delle Microcitemie di Cagliari il prestigioso riconoscimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di "Centro di riferimento per le emoglobinopatie e per le altre malattie ereditarie" e a lui personalmente il prestigioso premio "Allan Award" conferitogli dall'American Society of Human Genetics.

Il professor Cao era un genetista clinico ma anche un genetista molecolare con un interesse profondo per la medicina molecolare in generale. Tra le malattie genetiche alle quali si è dedicato con più attenzione si può senz'altro annoverare la fibrosi cistica. Alla comprensione della patologia molecolare della malattia ha contribuito con numerose pubblicazioni e alla ricerca di base ed applicata per tale patologia ha dedicato moltissimo del suo tempo prodigandosi come Presidente del Comitato scientifico della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi cistica, ruolo che ha svolto a lungo con rigore, impegno e entusiasmo inalterati.



Nel corso degli anni ha portato avanti ricerche fondamentali ed originali, sempre con l'interesse volto verso l'applicazione clinica, che hanno contribuito in maniera sostanziale al progresso delle conoscenze scientifiche. Sempre all'avanguardia anche nell'innovazione tecnologica, perché capiva che era fondamentale per il progresso della ricerca.

Oltre alle talassemie e alla genetica, il suo grande amore è stato la pediatria. Era un pediatra che coniugava in maniera esemplare il suo amore per la clinica con quello per la ricerca scientifica. Ha dedicato la sua vita fino all'ultimo alla cura dei piccoli pazienti. E' stato pediatra di migliaia di bambini provenienti da tutta la Sardegna, ma anche dal resto d'Italia. Lo stesso rigore scientifico e metodologico che aveva nella ricerca lo applicava alla clinica. Sempre razionale e aggiornato nelle scelte diagnostiche e terapeutiche. Soffriva quando perdeva un paziente. Era per lui una sconfitta anche se aveva fatto tutto ciò che le conoscenze mediche consentivano di fare. Vanto dell'Ateneo cagliaritano, è stato maestro insigne di generazioni di pediatri per i quali ha costituito un punto di riferimento costante e un raro esempio di altissimo rigore metodologico e scientifico e di grande onestà intellettuale che ha sempre cercato di trasmettere ai suoi allievi e collaboratori. Le sue lezioni erano sempre diverse, aggiornatissime e seguitissime. Ottimo relatore e comunicatore, soleva dire che tenere lezioni, seminari e relazioni rappresentava anche un importante incentivo allo studio e all'aggiornamento.

La ricerca scientifica era il suo grande amore, un interesse mai scemato che lo ha visto sempre impegnato anche dopo il suo ritiro dalla vita accademica. Per la sua eccellenza nella ricerca e nella clinica è stato insignito di numerosi riconoscimenti nazionali e internazionali. Oltre al già citato "Allan Award" conferitogli dall'American Society of Human Genetics, il premio Marta Philipson dell'Accademia dei pediatri Scandinavi, Maestro della Pediatria Italiana, per meriti di carattere culturale, sociale e morale, dalla Società Italiana di Pediatria. Il premio Sardus Pater della Presidenza della Regione Sardegna, lo aveva reso particolarmente orgoglioso perché lo aveva fatto sentire uno dei pochi profeti nella sua sempre amata Sardegna.

Il carattere del Prof. Cao era ritenuto spigoloso, difficile, un perfezionista nel perseguire gli obiettivi che si prefiggeva; pretendeva dai suoi collaboratori una professionalità, abnegazione e dedizione al lavoro, non certo inferiore a quella che pretendeva da se stesso, ma spesso irraggiungibile per i più. Amato e ammirato dai suoi collaboratori, soprattutto è stato amato dai pazienti per i quali rappresentava un faro ed una speranza. Con la sua personalità egli ha riempito la vita di tutti, familiari, collaboratori, pazienti, in maniera talmente esuberante, da rendere il vuoto incolmabile che ha lasciato quotidianamente percepibile.

Maria Cristina Rosatelli,

Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare - Università di Cagliari

(rosatelli@unica.it)

a cura di: A. Amaddeo, R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros



Qualità dell'assistenza: quale è quella percepita?

In questi mesi si è discusso dell'accreditamento dei Centri e Servizi, con l'intento di superare il dibattito su "standard" e "standard minimi" assistenziali e di proporre invece un percorso virtuoso di miglioramento dell'assistenza. All'avvio di questo processo di accreditamento "tra pari" hanno contribuito per la stesura del Manuale e la formazione del personale che farà le visite di accreditamento, alcuni membri dei Comitati Direttivi della LIFC. Per tenere vivo il dibattito in questa fase di avvio, ci sembra importante sentire l'opinione di famiglie, pazienti ed operatori sanitari. Abbiamo posto il seguente quesito:

"Indica 3 priorità che il tuo Centro dovrebbe realizzare dal punto di vista organizzativo per migliorare la qualità dell'assistenza e le ragioni di questa scelta".

Infermiere

Due priorità sono quelle di implementare le attività ludiche per bambini e adolescenti, sia nella fruizione di giochi di vario genere (elettronici, digitali, manuali), sia nella presenza di operatori professionalmente validi (es. animatori) e quella di creare aree di incontro (con sicurezza) per pazienti/genitori. Entrambi gli aspetti sono direttamente collegati con la possibilità di miglioramento della compliance dei pazienti e dei loro familiari; soggetti apatici o accidiosi possono trovare input, forza interiore o semplicemente "capire" il vero scopo di una fisioterapia, di un incentivatore, ecc. A volte l'inerzia è solo un sintomo visivo di un malessere più profondo, quale può essere la convinzione di non aver diritto o peggio, di essere punito a non dover condurre una vita normale (matrimonio, figli, studio, lavoro, sport).

Un'altra priorità è avere nella pianta organica uno psicologo ed un pneumologo. La presenza di uno psicologo ha riflessi anche sull'ambiente infermieristico, dato che gli operatori interloquiscono continuamente con i pazienti/familiari ed il monitoraggio del clima di un reparto non può che apportare beneficio all'insieme. Lo pneumologo, oltre ad arricchire l'offerta specialistica del ns/ Centro, sarebbe un altro pilastro fondamentale nel trattamento, diagnosi e cura di tutte le patologie che il ns/ Centro affronta: fibrosi cistica, discinesie ciliari, patologie neuromuscolari, cerebropatie e altre malattie croniche pediatriche.

Infermiere

Come operatore del centro ritengo importante concentrarmi soprattutto su alcuni aspetti organizzativi e logistici, che più di altri possono causare disagi ai pazienti e al personale che lavora nel centro. Per prima cosa avverto sempre di più la necessità di un'organizzazione delle visite e delle altre attività del centro basata su fasce orarie. Spesso infatti i pazienti sono

costretti ad attendere che si liberi e venga pulita una stanza prima di poter essere visitati. Accanto a questo dovrebbe essere istituita una fascia oraria per le telefonate, limitando soprattutto le comunicazioni non urgenti (prescrizioni farmaci, appuntamenti) a quando l'attività ambulatoriale si esaurisce. Capita, infatti, troppo spesso che le visite vengano interrotte da continue richieste e comunicazioni. Infine per rendere ancora più efficiente il servizio dovremmo limitare al massimo l'utilizzo delle cartelle cartacee, sfruttando le schede-paziente elettroniche. Questo garantirebbe per i medici una razionalizzazione dei tempi persi alla ricerca di esami o visite precedenti e non obbligherebbe il personale a mettere ordine in cartelle cliniche che spesso traboccano di fogli e appunti volanti. Vi sarebbe inoltre la possibilità di avere un quadro immediato del paziente, a esempio su alcune problematiche come la difficoltà di prelievo o allergie a farmaci, garantendo quindi una organizzazione giornaliera più razionale dell'attività. Altro punto fondamentale, purtroppo legato alla struttura che ospita il centro, riguarda la necessità di spazi più ampi e diversi dagli attuali dove riporre materiale e schede cliniche. Succede ad esempio che il materiale per la fisioterapia o gli schedari dei pazienti siano riposti in armadi all'interno delle stanze di visita e, che per questo vi sia un costante viavai durante le visite. Infine ritengo sempre più importante e necessario l'istituzione di vere e proprie riunioni del centro, durante le quali si possa discutere dei casi clinici più problematici, non solo dal punto di vista clinico ma anche e soprattutto degli aspetti di comunicazione. Noto infatti che quando questo confronto avviene vi è sempre un miglioramento nella cura del paziente anche e soprattutto per la comunicazione di messaggi chiari e uniformi alle domande e aspettative dei pazienti.

Infermiere

La prima priorità è la "transition". Occorre attivare una transition mirata, anche dal punto di vista infermieristico, dal centro di riferimento pediatrico a quello dell'adulto.

Si dovrebbero organizzare più incontri, fra il personale dei due centri per condividere i vari protocolli adottati o semplicemente per “presentare” i pazienti al nuovo personale; questo secondo noi garantirebbe una migliore continuità e qualità dell’assistenza. Il passaggio al centro adulti diverrebbe in questo modo meno ‘traumatico’ sia da un punto di vista psicologico che pratico e si otterrebbe una maggiore accettazione da parte del paziente. Questo darebbe anche il giusto riconoscimento delle competenze acquisite negli anni dal personale nella gestione di tale patologia.

La seconda priorità è rappresentata dalla terapia domiciliare. La fibrosi cistica è una patologia che può essere ‘impegnativa’ sia da un punto di vista fisico che psicologico. Quando le condizioni cliniche del paziente lo consentono, completare cicli di antibiotico terapia endovenosa a domicilio permetterebbe di ridurre i tempi di ospedalizzazione, i rischi di infezione correlati e garantirebbe al paziente e al nucleo familiare la possibilità di non rinunciare al loro vissuto quotidiano. L’attivazione della assistenza domiciliare riteniamo sia un necessario complemento dell’organizzazione del centro; anche per questo riteniamo sia però indispensabile uno scambio di informazioni/competenze tra il personale del Centro e quello dedicato all’assistenza domiciliare.

Infine, riteniamo prioritario l’incremento dei posti di degenza e del personale dedicato, suddivisi in settori per intensità di cura.

Gruppo Infermieri

Presso l’ambulatorio di fibrosi cistica dell’ospedale di, prestano servizio attualmente: un medico pediatra, tre fisioterapisti, 3 infermiere, una psicologa e una segretaria. Il lavoro si svolge prevalentemente nella fascia oraria mattutina dei giorni feriali. Compatibilmente con ferie, giornate di studio, malattia, aggiornamenti ecc., la presenza di un operatore nell’ambulatorio è sempre garantita, purtroppo non completa in tutti i suoi aspetti (medico infermieristico e fisioterapico). Per questo una delle priorità è la necessità di una ulteriore figura medica di riferimento che possa essere di supporto a quella già presente. Infatti in assenza dell’attuale medico i pazienti non possono essere visitati e di conseguenza vengono da noi indirizzati al, con conseguenti comprensibili disagi per loro e le loro famiglie. Risulta quindi ovvio che la disponibilità di un secondo medico garantirebbe la presenza quotidiana di uno dei due, sgraverebbe il carico di lavoro e consentirebbe anche agli stessi di consultarsi direttamente riguardo a valutazioni particolarmente delicate di alcuni casi clinici.

Un secondo aspetto per noi importante è la possibilità di garantire un’assistenza ambulatoriale completa anche nella fascia oraria pomeridiana. In questo modo diventerebbe più agevole la pianificazione e l’esecuzione di consulenze e indagini diagnostiche per i pazienti: concentrando nella stessa giornata diverse prestazioni ospedaliere sarebbe possibile evitare all’utente ulteriori disagi a scapito di ore di lavoro, di studio e di costi.

Terzo aspetto, ma non per questo meno importante, riguarda la gestione della degenza ospedaliera. Attualmente in caso di necessità i nostri pazienti, sia adulti che bambini, vengono ricoverati presso l’UOC di Pediatria. Riteniamo urgente individuare una soluzione più idonea per accogliere

i pazienti adulti in accordo con altre unità operative che si rendano disponibili ad accogliere ed assistere i pazienti stessi. Questi sono solo tre aspetti sui quali si potrebbe lavorare per migliorare l’assistenza ai nostri pazienti visto anche il loro progressivo aumento e la crescente necessità di eseguire prestazioni e consulenze specialistiche.

Fisioterapista

In base alla mia esperienza ritengo opportuno e prioritario (tenuto conto che al centro afferiscono pazienti provenienti da tutte le province e anche da altre regioni) implementare una rete di assistenza domiciliare con personale medico, infermieristico e fisioterapico qualificato, supportato da un sistema di assistenza in telemedicina con collegamenti sia con le strutture sanitarie territoriali sia con il domicilio del paziente stesso, in modo da ridurre la frequenza delle visite ambulatoriali ed i ricoveri in ospedale. Ciò comporterebbe un notevole abbattimento della spesa sanitaria nonché un minor disagio per il paziente e per i suoi familiari, non più costretti ad assentarsi da scuola e dal lavoro.

Sarebbe inoltre opportuno avere a disposizione la strumentazione necessaria ad effettuare un test da sforzo cardiopolmonare, per introdurre programmi di allenamento aerobico da associare alla fisioterapia respiratoria. A tale scopo bisognerebbe inoltre dotare ogni stanza di attrezzi quali treadmill o cyclette o tappeti elastici e simili, in modo che si eviti la contemporanea presenza in palestra di pazienti con differente batteriologia.

In ultimo, potrebbe essere utile l’introduzione di una figura di supporto come quella di uno o più docenti che possano aiutare i pazienti in età scolare a svolgere i programmi scolastici durante il ricovero, preferibilmente durante le ore pomeridiane, così come attività ludiche e di intrattenimento per pazienti adulti e bambini da parte di gruppi di pedagogisti ed educatori.

Medico

Il primo punto è la struttura, intesa come spazi e personale che accoglie i pazienti con FC. Può sembrare a torto il meno importante ma rappresenta in realtà una vera e propria sfida per il futuro. Come molti altri centri anche noi viviamo all’interno di un ospedale pediatrico. Posto sicuramente adatto quando si tratta di neonati o bambini ma meno adeguato quando i pazienti sono adolescenti e adulti. A volte il problema è semplicemente la convivenza di pazienti adulti, che vengono ricoverati in reparto di pediatria e, che incrociano neonati o bambini nel corridoio del reparto. Sebbene questo possa essere considerato un peccato veniale (o no?), rappresenta una fonte d’imbarazzo e forse di assistenza non ottimale. Altre volte il problema va oltre la semplice mancanza di spazi dedicati e si ripercuote inevitabilmente sull’assistenza. La maggior parte del personale conosce i pazienti per nome fin dai primi anni di vita e rappresenta una sorta di “famiglia” acquisita che addolcisce i giorni di ricovero. Curare la FC nel 2012 però non vuol dire solo fare qualche ciclo di antibiotico in vena ma comporta sempre più un approccio semi intensivo. È in questo momento che i sorrisi e le chiacchiere che facciamo con i pazienti, passano in secondo piano rispetto alla capacità di gestire situazioni complesse

e, non usuali per un reparto di pediatria. Mi riferisco a esempio al monitoraggio di una ventilazione non invasiva in attesa del trapianto, alla possibilità di effettuare broncoscopie in reparto o a problemi ginecologici, urologici ecc.... Difficile quindi pensare a formare il personale, abituato e dedicato alla cura di bambini, a far fronte a queste necessità.

Questo punto è quindi necessariamente una premessa alla seconda priorità che è rappresentata dalla collaborazione o addirittura dalla transizione verso la medicina dell'adulto. Per anni i pediatri che si occupano di fibrosi cistica hanno curato adulti, sicuramente riuscendo a far fronte a situazioni complesse (basti pensare alla gestione di un paziente trapiantato) ma spesso scontrandosi con strutture e contesti non adeguati. La sfida quindi non è se compiere una transizione, ma piuttosto come questa possa avvenire. Non esiste ovviamente una ricetta precostituita e in base alla realtà nella quale si opera, sarà necessario trovare il modo e i tempi per effettuare questo passaggio.

Terzo e ultimo punto è la necessità di un continuo monitoraggio della propria attività e di una maggiore collaborazione tra operatori e centri di cura. Tale aspetto deve passare necessariamente attraverso l'analisi dei dati e il confronto con database e registri internazionali. In questo senso l'istituzione del registro e la possibilità di avere dati comparativi rappresenteranno una svolta. Penso poi che la discussione dei dati debba riguardare non solo i numeri dei singoli centri, ma anche il come sono curati i pazienti. Non è possibile pensare che esista ancora una disomogeneità nell'utilizzo di alcuni farmaci, o che non si sia in grado di collaborare a livello nazionale per far partire studi collaborativi su argomenti ancora controversi (fisioterapia, trattamento aerosolico e nuovi farmaci solo per citarne alcuni). Penso quindi che il ruolo della SIFC e di chi si occupa attivamente di FC non possa prescindere dal creare la più vasta collaborazione tra centri di cura, in barba anche ai soliti classici e nostrani campanilismi. Qualche altra società scientifica ci riesce, perché non dovremmo riuscirci anche noi?

Psicologo-psicoterapeuta

Lavoro presso il Centro di Supporto di Fibrosi Cistica di... come psicologa, da circa un anno e mezzo. Nell'indicare le priorità che ritengo che il nostro Centro dovrebbe realizzare, farò riferimento alle esigenze, ai bisogni, ai desideri che i nostri pazienti mi hanno spesso comunicato durante i colloqui, in modo più o meno diretto.

Non farò riferimento a nulla di innovativo, originale, stupefacente, anzi credo mi assesterò su un piano di relativa banalità. Infatti, credo che l'obiettivo principe da realizzare al più presto nel nostro Centro sia quello di programmare con continuità e stabilità, e quindi non solo nelle situazioni di crisi, dei momenti di condivisione e di confronto tra operatori in cui poter discutere dei pazienti, condividere informazioni, ideare interventi congiunti. Ciò che aiuta e rassicura il paziente è sapere e sentire che gli esperti che lo seguono e lo conoscono nella sua globalità, condividono le informazioni relative alla cura tra di loro. La sensazione che gli operatori coltivino uno spazio mentale per lui, anche quando lui non è presente, rende il paziente più sicuro della qualità delle cure che vengono erogate e rafforza la fiducia verso i sanitari. Una presa in carico "frammentata", "disgiunta" tra le varie

discipline contribuisce a far sentire il paziente non visto e non compreso nella sua totalità di persona, aumentando la sua insicurezza e il timore che non si stia facendo abbastanza.

Un altro elemento che credo sia fondamentale rafforzare nella nostra realtà riguarda la programmazione di percorsi di sostegno mirati a particolari fasi di vita e a temi specifici connessi alla malattia, come ad esempio l'adolescenza, la sessualità, la genitorialità, il trapianto.

Spazi di ascolto e incontri di gruppo dovrebbero essere rivolti anche ai familiari dei pazienti, ivi compresi i fratelli, partendo dal presupposto che la fibrosi cistica, come la maggior parte delle malattie croniche, non colpisce solo il singolo individuo ma si inserisce, fino a modificarla a volte sostanzialmente, nella struttura dei vari sistemi in cui il soggetto è inserito. Una presa in carico globale del paziente e della sua famiglia rende il percorso di cura più mirato ed efficace, garantisce una migliore collaborazione, può prevenire disagi psichici severi, incrementa la qualità di vita delle persone e infine sostiene l'équipe nell'affrontare i momenti difficili della cura, prevenendo eventuali episodi di burn-out.

Giorgio, adulto

La prima priorità è rappresentata dalla possibilità di effettuare le visite ambulatoriali programmate con la disponibilità di tutta l'équipe che ha in cura il paziente (per équipe si intende il personale medico, paramedico, fisioterapico e sarebbe auspicabile la presenza della psicologa e di una dietista), perché permetterebbe una visione multilaterale e non più unilaterale del paziente, dando la possibilità di cogliere aspetti che al solo medico possono sfuggire e/o essere sottovalutati. Questa modalità faciliterebbe il dialogo con genitori e/o pazienti più restii a dialogare col medico ma non con l'infermiere e/o fisioterapista o con coloro i quali tendono a minimizzare alcuni aspetti della patologia (importanza di una corretta alimentazione, dell'attività fisica, di una vita sociale e di relazione del paziente).

Un'altra priorità è quella di organizzare delle sessioni sullo stato dell'arte della ricerca e della cura nella fibrosi cistica (almeno semestrali) con i genitori di bambini ed adolescenti fc. Ciò fornisce un'occasione che non è la visita ambulatoriale e/o il ricovero per poter essere informati su eventuali novità sulla ricerca e sulle prospettive di cura da parte dell'équipe fc, che può essere di aiuto per un genitore che spesso si trova a gestire delle informazioni prese dalla "rete" ma che non sempre ne garantiscono la correttezza e soprattutto non sono mediati da alcuno. Inoltre ciò aiuta il genitore ad avere la giusta percezione dello stato clinico del proprio figlio, evitando pericolose sottovalutazioni o sopravvalutazioni che potrebbero portare il genitore a mettere in atto uno stile di vita troppo permissivo o troppo intransigente nei riguardi del figlio.

Una terza priorità è stabilire orari e giorni per le richieste telefoniche dei pazienti al servizio fc (ed impegnarsi a farle rispettare), specificando in quali gg ed orari è possibile chiamare per richiedere prescrizioni farmaci, visite ambulatoriali e ricoveri ecc. Infatti, la parte burocratica dell'assistenza comporta un grave dispendio di energie da parte del personale medico e paramedico ed ottimizzarla comporterebbe una migliore assistenza

evitando l'interruzione delle visite in corso dei pazienti che in quel momento si trovano in reparto per visite ambulatoriali e/o in ricovero.

Paolo, adulto

Negli ultimi anni il Centro presso cui sono seguito ha fatto notevoli passi avanti allineandosi a standard d'eccellenza anche per quanto riguarda la struttura in sé e il numero di posti letto. Vorrei comunque indicare tre punti in cui vedrei margini di miglioramento: il primo aspetto è la realizzazione di corsi d'aggiornamento pensati per il personale non medico, non solo sull'aspetto assistenziale ma anche sulle novità terapeutiche e sulle nuove apparecchiature che si utilizzano.

Una idea nuova e "atipica" è la seguente: reputo che potrebbe essere di grande aiuto in situazioni particolari e di scoraggiamento da parte dei genitori "colpiti" da poco dalla diagnosi di FC, il potersi rapportare direttamente con pazienti adulti in modo che possano essere tranquillizzati sugli aspetti della malattia che per fortuna negli ultimi anni ha fatto passi avanti decisivi e grazie a questo noi adulti possiamo condurre una buona qualità di vita. Questa riflessione/consiglio scaturisce dall'aver constatato che molti genitori sono "costretti" a cercare assicurazioni/notizie sul web.

Il terzo ed ultimo punto nasce dalla mia ferma convinzione che la attività sportiva fatta bene e regolarmente consenta un miglioramento delle condizioni dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica; vedrei bene, visto che siamo forniti di una palestra ben attrezzata, l'ampliamento del personale dedicato a questi aspetti con l'inserimento di più figure professionali che possano dare consigli e seguire i pazienti al fine di fornire un piano di allenamento adeguato/personalizzato sulle caratteristiche del singolo individuo.

Giampaolo, adulto

Come paziente ritengo che il centro in questo momento mi stia fornendo una buona assistenza. Se dovessi però ricercare alcune priorità o alcuni interventi da fare per migliorare l'assistenza penso che mi concentrerei soprattutto su alcuni aspetti organizzativi e gestionali. Al momento le figure mediche e professionali del centro sono consolidate e, da anni forniscono assistenza a noi pazienti. Inevitabilmente a breve ci sarà un ricambio del personale per ragioni di anzianità di servizio, mi chiedo quindi come questo potrà ripercuotersi sull'assistenza. Certamente non metto in dubbio che il dottore o la dottoressa che subentreranno saranno all'altezza dal punto di vista "scientifico", mi chiedo però come potrà essere ricreato il rapporto umano e di profonda conoscenza che si era instaurata negli anni. Avrei quindi gradito (e forse il tempo c'è ancora) un passaggio di consegne più lungo con condivisione progressiva della gestione dei singoli casi.

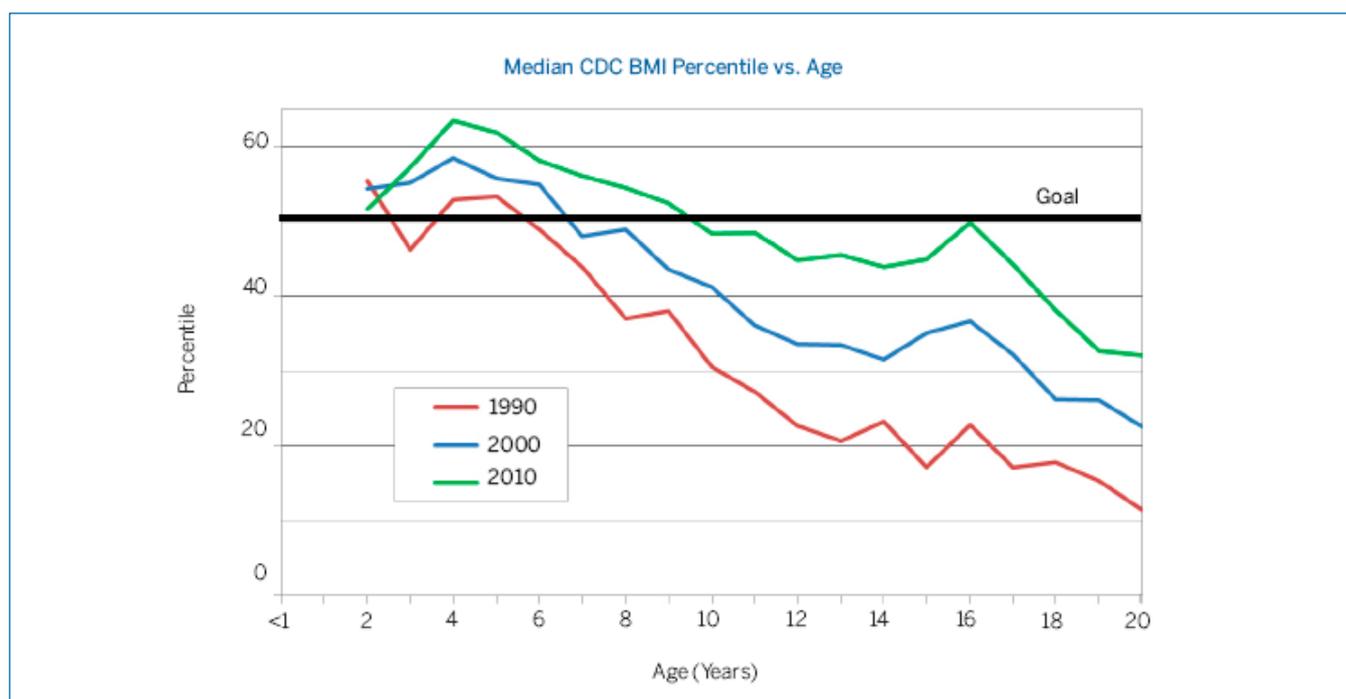
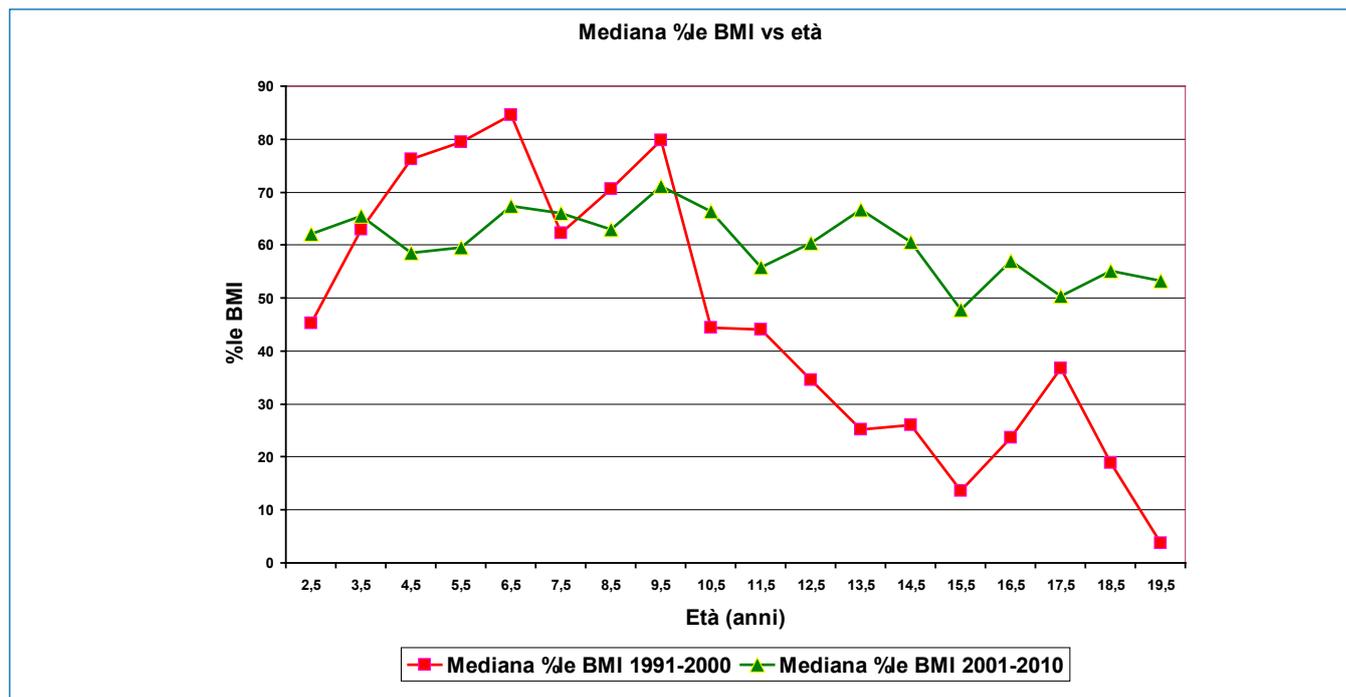
In secondo luogo vorrei sollevare un problema legato alla necessità crescente di ricorrere sempre meno a lunghi periodi di ricovero, favorendo invece una gestione a domicilio delle terapie. Tale gestione è sicuramente possibile per altre malattie e non vedo come questo non possa essere attuato anche per i pazienti con fibrosi cistica. La terapia domiciliare oltre a ridurre il problema delle stanze di degenza (spesso è necessario aspettare una dimissione prima di poter essere ricoverati) favorirebbe una vita il più normale possibile. Se

poi a questo si associasse un utilizzo maggiore del web (ad esempio invio via internet delle spirometrie fatte a domicilio) si favorirebbe non solo la vita dei pazienti ma forse anche l'attività dei medici, sgravandoli da alcune visite ambulatoriali.

L'ultimo punto riguarda un problema che non ho vissuto sulla mia pelle, ma del quale ho saputo a causa di esperienze altrui. Capita a volte che la malattia vada avanti nonostante tutte le cure e che quindi sia necessario un trapianto di polmoni. Purtroppo nella regione in cui vivo non c'è un centro trapianti e quindi alcuni pazienti sono stati costretti a recarsi innumerevoli volte in regioni vicine (o lontane), con un enorme dispendio di energie e risorse. Se a questo poi aggiungiamo che dopo il trapianto sono necessari controlli e anche periodi di degenza più o meno lunghi si crea un'ulteriore situazione di disagio. Altre volte il centro non è riuscito a farsi carico della gestione del post trapianto, soprattutto per la difficoltà a seguire alcune complicanze per l'assenza di competenze specifiche. Alcuni di noi si sono quindi trovati a dover cambiare ospedale, passando al reparto di pneumologia dell'adulto e sentendosi un po' abbandonati dal vecchio centro. Penso quindi che sarebbe il caso che i medici che si occupano di queste problematiche parlino tra loro, decidendo i modi e i tempi per questo "passaggio di consegne", informando il paziente di questa possibilità.

Riporta i dati della casistica del tuo Centro per gli anni 2008-2009-2010, relativi al percentile del rapporto tra peso ed altezza nei primi 24 mesi ed al percentile del BMI nei pazienti di età 2-20 anni, secondo i valori normali del CDC: commenta i dati, confrontandoli anche con quelli del Patient Registry 2009-2010 della CF Foundation e/o con un altro riferimento ed illustra sinteticamente la strategia nutrizionale applicata nei primi 20 anni di vita presso il tuo Centro.

L'obiettivo per i bambini ed i ragazzi con FC è una crescita paragonabile a quella dei coetanei sani puntando quindi ad ottenere un BMI intorno al 50° centile per la loro età.



I grafici soprastanti mostrano nella Figura 1 l'andamento della mediana del percentile di BMI fra i 2 ed i 20 anni di vita nel centro FC di Potenza, distinti per il periodo 1991 – 2000 (corrispondente al periodo di avviamento delle attività del

nostro Centro) ed il successivo decennio (2001 – 2010). E' evidente il miglioramento ottenuto, con particolare riguardo alle età della pre – adolescenza ed adolescenza, che comunque continua ad essere un periodo ad alto rischio per un peggioramento dello stato nutrizionale, e che merita quindi continue rivalutazioni ed adattamenti. Per confronto nella Figura 2 è riportato l'andamento del trend derivato dai dati del Registro USA.

La strategia nutrizionale è quella oramai ben definita dalla linee – guida disponibili (1-3), adattata alla realtà delle abitudini locali e personalizzata tramite counselling dietetico, attraverso la registrazione dei diari quotidiani ed il colloquio con le diverse figure dello staff (dietista, psicologa, infermiera) a seconda dei problemi identificati e delle richieste della famiglia o del paziente.

Bibliografia essenziale:

1. Sinaasappel M et al. Journal of Cystic Fibrosis 2002; 1:51-75
2. Borowitz D et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35:246-59
3. Stallings VA et al. Journal of the American Dietetic Association 2008; 108:832-839

Donatello Salvatore, Sara Bia, Carmela Colangelo

Centro Regionale di Riferimento per la cura della Fibrosi Cistica della Basilicata – Centro Pediatrico Bambino Gesù Basilicata – AOR Ospedale San Carlo – Potenza
(fibrosicistica@ospedalesancarlo.it; donatello.salvatore@libero.it)

Riportiamo i dati auxologici dei pazienti afferenti al Centro Fibrosi Cistica di Cesena suddivisi tra:

- A. Nati 2008 – 2010;
- B. Nati 1990 – 2007;

La figura 1 il “percentile del peso rispetto all’altezza (P/A) alla diagnosi” mostra come al momento della diagnosi circa il 50% dei pazienti sia normopeso (> 50° percentile).

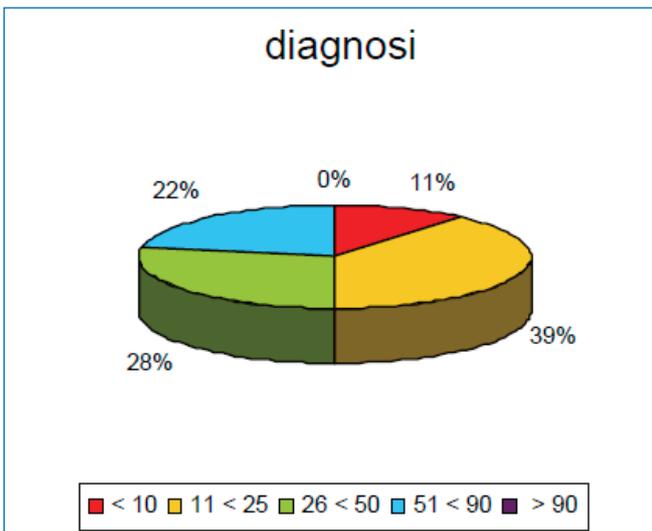


Figura 1: percentile P/A alla diagnosi

La diagnosi viene solitamente confermata entro le 6 settimane di vita; a quell’epoca la nostra strategia nutrizionale è molto semplice e naturale: latte materno, divezzo libero, dieta libera, NaCl, vitamine liposolubili, enzimi pancreatici. Per i primi 24 mesi eseguiamo followup ogni 2 mesi, e qualora il piccolo risulti a rischio o sottopeso, cioè se il rapporto P/A è < 25° perc., il nostro intervento segue lo schema seguente:

- ✓ Intervista alimentare;
- ✓ Schema dietetico per l’età;
- ✓ Verifica modalità assunzione estratti pancreatici;
- ✓ Adeguamento quota di estratti pancreatici;
- ✓ Ricerca eventuali concause di malassorbimento;
- ✓ Eventuale integrazione quota calorica:
 - o Aumento rapporto calorico con alimenti ad alta densità calorica in volumi concentrati;
 - o Moduli dietetici combinati con alimenti naturali.

Le seguenti figure (2 e 3) mostrano la distribuzione del percentile P/A dei nostri pazienti a 12 e a 24 mesi di vita. Si nota che dalla data di diagnosi fino ai 24 mesi di vita, il rapporto P/A migliora progressivamente fino a raggiungere il normopeso nel 60% dei casi; il restante 40% ha comunque un rapporto P/A compreso tra il 10° e il 25° percentile.

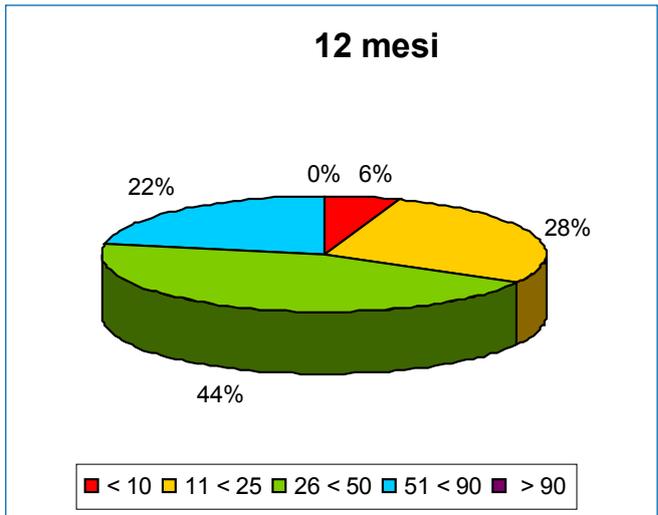


Figura 2: percentile P/A a 12 mesi di età

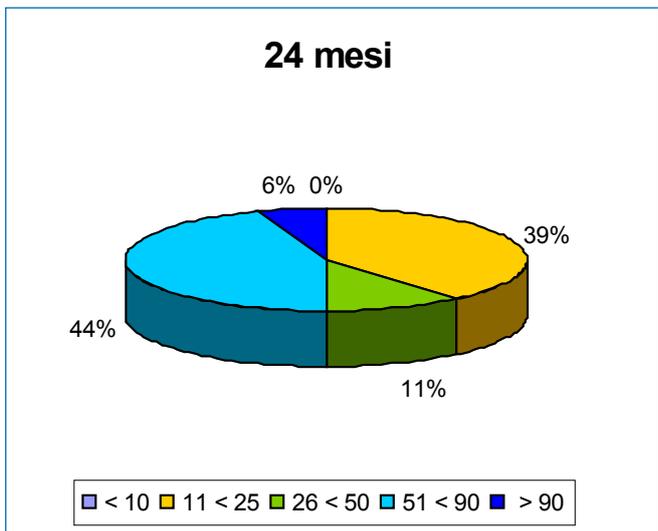


Figura 3: percentile P/A a 24 mesi di età



Il seguente grafico rafforza quanto detto in precedenza: la media del percentile peso – altezza dei nostri pazienti nati negli anni 2008 – 2010 aumenta progressivamente dal momento della diagnosi ai 24 mesi di vita.

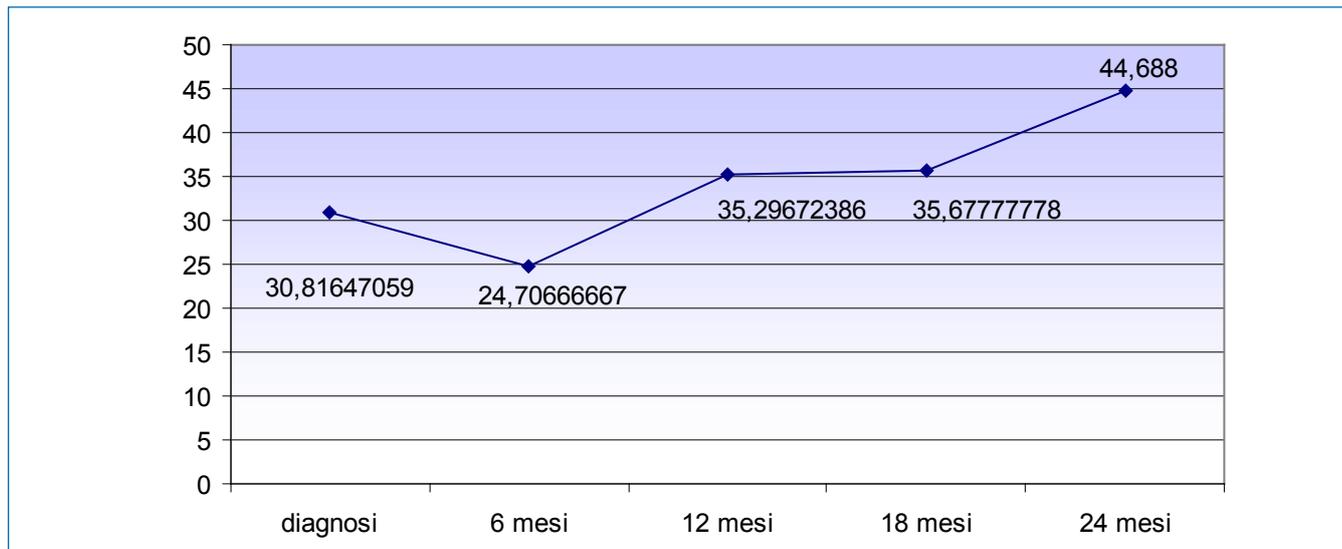


Grafico 1: andamento della media del percentile P/A nei nati nel periodo 2008-2010

Per i ragazzi nati dal 1990 al 2007 la figura 4 “BMI nei pazienti nati dal 1990 al 2007” evidenzia che 1/3 è normopeso (18,5 - 24,99), 1/3 è a rischio (16 – 18,49) e 1/3 è gravemente sottopeso (< 16).

< 16 magrezza grave	25
16 > 18,49 sottopeso	22
18,5 > 24,99 normopeso	20
25 > 29,99 sovrappeso	0

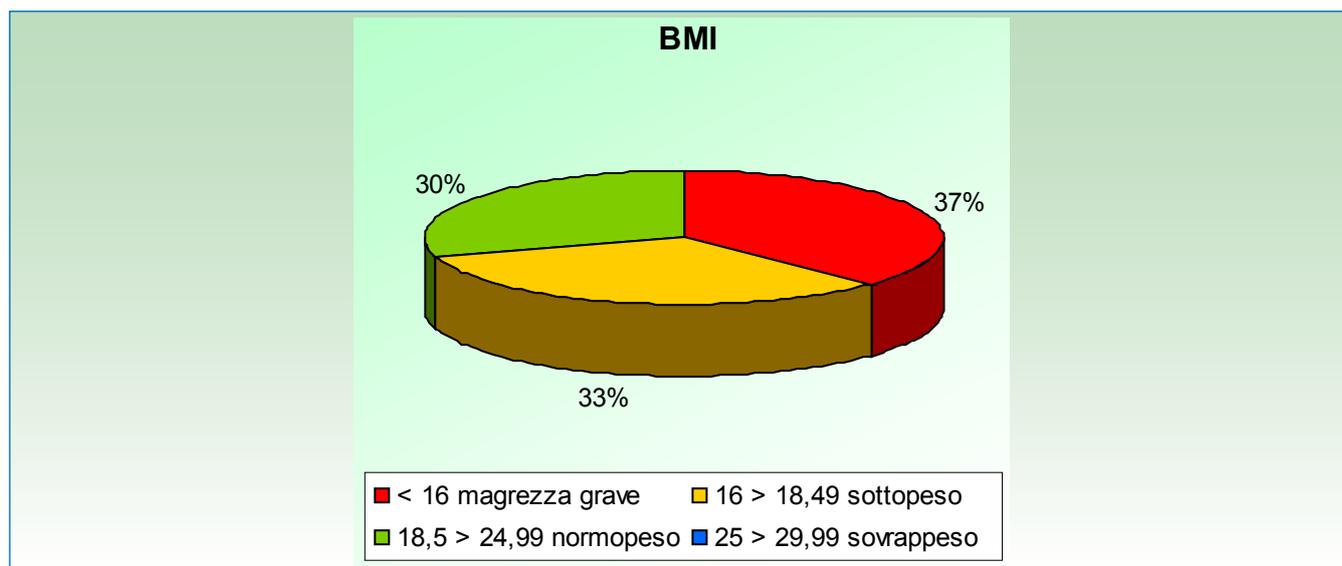


Figura 4: BMI nei pazienti nati dal 1990 al 2007

La nostra strategia nutrizionale è la stessa sopra riportata per i bambini nati dal 2008 al 2010: follow up ogni 3 mesi (medico più dietista) per quelli a rischio o sottopeso. Nessuno dei nostri pazienti è in terapia enterale o parenterale. Come si evince dal grafico 2 i dati non sono facilmente interpretabili: i nati nel periodo 1990 – 1995 hanno una media di BMI pari a 19 mentre i più giovani, nati 2002 – 2007, hanno una media di valori di BMI compresa tra 16 e 17.

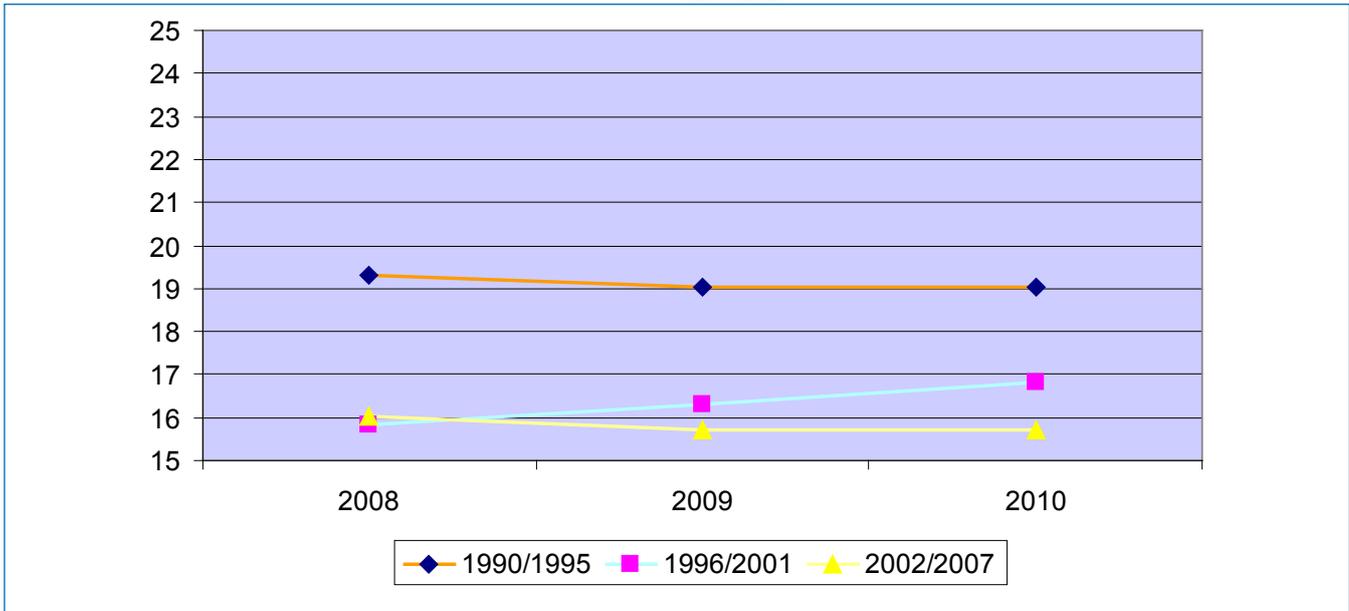


Grafico 2: media BMI per coorti di età

Benedetta Mannozi, Fiorella Battistini
Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Bufalini, Cesena
(fbattistini@ausl-cesena.emr.it)



Gestione del catetere venoso centrale tipo Port

Siamo Infermiere Pediatriche del Centro Regionale Ligure Fibrosi Cistica dell'Istituto G. Gaslini di Genova. Nel nostro Centro vengono seguiti in follow-up 230 pazienti. Nell'ultimo anno hanno effettuato ricoveri ripetuti per riacutizzazioni 70 pazienti, di cui 5 con catetere venoso central tipo Port-a-cath. Nelle malattie a lungo decorso si può avere la necessità di terapia e.v. a cicli di durata variabile e frequenti; ciò significa sottoporre gli accessi vanosi ad uno stress. Quando la stabilità dell'accesso venoso periferico viene a mancare, il catetere venoso centrale diventa l'alternativa; ha il vantaggio di poter essere usato per trattamenti sia continui che intermittenti. Da qui l'esigenza di creare una procedura operativa per la gestione di tali cateteri. Il Port è un dispositivo di accesso vascolare totalmente impiantabile che consente un rapido accesso venoso per infondere soluzioni ed eseguire prelievi ematici. Per queste sue caratteristiche può rimanere in sede diversi anni. È costituito da un catetere innestato ad un pozzetto o camera in titanio (metallo leggero non rilevabile ai metal detector). La parte superiore di questa camera è costituita da un particolare tipo di silicone auto-sigillante, che si richiude automaticamente dopo ogni iniezione e può essere punto mediamente fino a mille volte senza che ne venga intaccata l'integrità.

Il posizionamento del Port avviene in anestesia locale. L'impianto viene effettuato in sala operatoria per la necessità di avere un ambiente il più possibile asettico e quindi diminuire il rischio di infezioni. Il sistema viene inserito all'altezza dei muscoli pettorali, giusto al di sotto della clavicola: il pozzetto viene contenuto in una tasca sottocutanea mentre il catetere ad esso collegato arriva in vena cava superiore. Esternamente è visibile solo una piccola area rilevata sotto la pelle.

VANTAGGI DEL PORT

- ✓ Rapido accesso venoso in vena di grosso calibro, che permette l'immediata diluizione del farmaco (riducendo notevolmente il danno che alcuni di questi hanno sulle vene periferiche) e la possibilità di eseguire prelievi ematici
- ✓ Minima manutenzione
- ✓ Ridotto rischio di infezioni
- ✓ Possibilità di avere le braccia libere durante la terapia infusionale
- ✓ Totale libertà di movimento e assenza di medicazione esterna durante la pausa infusionale

In sintesi, il Port fa in modo che i frequenti trattamenti farmacologici siano meglio tollerati e meno stressanti.

COMPLICANZE

Sono possibili complicanze settiche o meccaniche, immediate o tardive:

- ✓ Pneumotorace: formazione di una falda di aria nella cavità pleurica che può determinarsi durante il posizionamento del port per puntura accidentale della pleura.
- ✓ Infiammazione / infezione locale: si potrà avere arrossamento, dolore e calore della cute circostante e della la camera con possibilità di secrezione sierose.

- ✓ Ostruzione del Port: può manifestarsi con la perdita di liquidi in corrispondenza del punto d'inserzione dell'ago
- ✓ Infezione del Port: si manifesta con brividi e febbre al momento dell'utilizzo. Si risolve con antibiototerapia e solo raramente si deve rimuovere il dispositivo.

MATERIALE E STRUMENTI PER AVVIO DI TERAPIA O LAVAGGIO

- ✓ Cerotto medicato
- ✓ Garze sterili
- ✓ Clorexidina 0,5% o disinfettante Iodoforo
- ✓ Siringa da 10 ml pre-riempita di soluzione fisiologica
- ✓ Siringa da 10 ml pre-riempita di soluzione eparinata (Epsodilave se si prevede, al termine del trattamento, di non dover usare successivamente il Port)
- ✓ Guanti sterili
- ✓ Telino sterile
- ✓ Mascherina
- ✓ Cappa sterile

PROCEDURA PER AVVIO DI TERAPIA O LAVAGGIO

- ✓ Lavarsi le mani
- ✓ Preparare il campo sterile con garze imbevute di disinfettante
- ✓ Indossare i guanti sterili
- ✓ Disinfettare la cute con le garze imbevute, facendo movimento rotatorio dal centro verso l'esterno
- ✓ Localizzare visivamente e palpatoriamente il reservoir e il punto di reperi
- ✓ Disinfettare ulteriormente e lasciare agire per almeno 30 secondi
- ✓ Inserire l'ago di Huber perpendicolarmente alla cute e spingerlo fino ad arrivare alla camera
- ✓ Dopo ogni manovra clampare l'ago di Huber
- ✓ Verificare l'esatto posizionamento e la pervietà del sistema aspirando un millilitro di sangue, che deve refluire senza difficoltà
- ✓ Infondere 10 ml di soluzione fisiologica, se il catetere è pervio
- ✓ Se il catetere non viene utilizzato per la terapia infusoria, infondere la soluzione eparinata, clampare l'ago di Huber e togliere quindi l'ago tenendo bloccata la capsula
- ✓ Disinfettare la cute e applicare il cerotto medicato
- ✓ Scrivere in cartella la data dell'esecuzione del lavaggio

IMPORTANTE:

- **Durante l'uso del CVC l'ago di Huber viene sostituito ogni 7 giorni**
- **Quando il CVC è chiuso e non utilizzato il lavaggio va' eseguito ogni 30 giorni**

Paola Collufio e Ornella Corsi

Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica
Istituto G. Gaslini, Genova
(fibrosicistica@ospedale-gaslini.ge.it)

a cura di A. Amaddeo, R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros

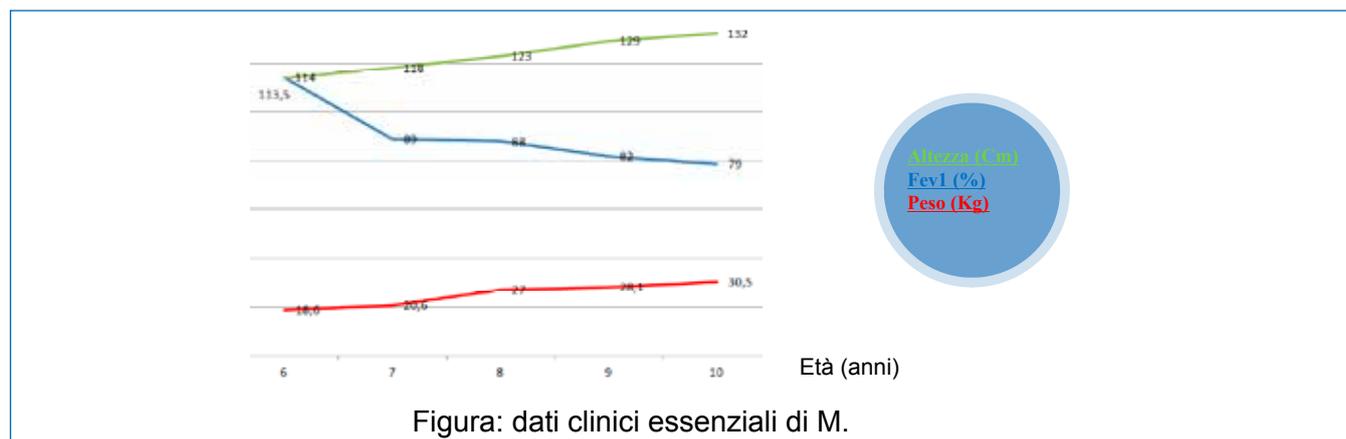


Caso 10

AM, 10 anni, ha come problema prevalente una cirrosi biliare con ipertensione portale. Il quadro anatomico del fegato è ben descritto dall'ecografia addominale: "Grossolana disomogenità ecostrutturale di aspetto pseudonodulare del fegato. Cospicua splenomegalia (asse maggiore splenico di 22-23 cm)...". Il quadro epatico è diventato evidente nel 2009: in questi tre anni sono state effettuate 2 legature di varici esofagee (F2-F3) in seguito ai controlli endoscopici programmati; mai riscontro di ematemesi e/o melena. L'ipersplenismo è caratterizzato dai seguenti dati: GB 4400/mm³, Hb 11.7 g/dl, Htc 35.6%, MCV 76.4 pg, PTL 34.000/mm³.

La diagnosi è stata effettuata per screening neonatale (genotipo 2183AA>G e 1148T/3199del); situazione respiratoria con spirometria in declino (vedi figura), infezione polmonare cronica da *Stafilococco aureo* e *Pseudomonas aeruginosa*, rispettivamente dal 2003 e 2008. Stato nutrizionale discreto (BMI 17.04 kg/m², circa al 50° percentile)(vedi figura).

Nel giugno 2012 viene vista per comparsa di petecchie non rilevate al tronco, arti e glutei; il giorno precedente aveva avuto una puntata febbrile a 39.8° con rapida defervescenza con gli antipiretici. Non dolori articolari, né segni di interessamento articolare. All'emocromo: GB 770/mm³, PTL 24.000/mm³, MCV 75 pg, Hb 12 g/L.



Quesito clinico: Quale inquadramento si può fare del problema emergente e quali provvedimenti è necessario prendere nell'immediato?

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. Una virosi intercorrente potrebbe aver squilibrato la condizione di base di ipersplenismo. Si verifica giornalmente l'emocromo.
2. Necessario ricoverare la paziente per il monitoraggio della situazione ematologica e l'inquadramento eziologico; occorre valutare i farmaci utilizzati potenzialmente nocivi sul midollo osseo, le ipotesi di patologia immunologica intercorrente e le infezioni virali. Necessaria inoltre la terapia con fattore di crescita dei granulociti.
3. Considerato il rischio emorragico della paziente è indispensabile una trasfusione di piastrine e la terapia con fattore di crescita dei granulociti, da eseguire in ricovero urgente. Per l'eziologia occorre considerare tutte le potenziali cause, in particolare le infezioni e/o i farmaci.
4. Alla risoluzione dell'episodio, verosimilmente causato da un'infezione, occorre considerare una derivazione porto-sistemica intraepatica transgiugulare (TIPS), per ovviare alla rilevante piastrinopenia.
5. Alla risoluzione dell'episodio, considerando anche il declino della funzione polmonare ed il quadro ematologico di base, occorre valutare con il Centro Trapianti l'opzione del trapianto di fegato.

Approfondimenti

- Jitschin R, Peters O, Plentz A et al. Impact of parvovirus B19 infection on paediatric patients with haematological and/or oncological disorders. Clin Microbiol Infect 2011; 17(9):1336-42
- Istomin V, Sade E, Grossman Z et al. Agranulocytosis associated with parvovirus B19 infection in otherwise healthy patients. Eur J Intern Med 2004; 15(8):531-33

a cura di: P. Funghi



Screening del "portatore": alcune riflessioni (seconda parte)

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il caso e le sue riflessioni (Dr. R. R.), medici specialisti di fibrosi cistica (G. Pisi, Parma – S. Bresci, Firenze – A. Amaddeo, S. Battistutta, F. Poli, Trieste), un chirurgo trapiantatore (L. Voltolini, Siena), una fisioterapista (M. Donà, Treviso), una psicologa (C. Riso, Torino), due pazienti adulti (Alberto e Marco) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

Il padre e la madre ritornarono da me una seconda volta dopo aver saputo che la diagnosi prenatale effettuata con amniocentesi aveva verificato che il nascituro era affetto. Non avevano esperienza diretta della malattia e volevano avere informazioni sulla fibrosi cistica. Era il loro primo figlio, avevano 35 e 37 anni di età; entrambi lavoravano. La madre ascoltava in silenzio con il viso piegato verso il basso. Il padre faceva le domande e interagiva con me. Mi sembrò deciso, quando concluse: "Grazie delle informazioni, ma queste non spostano la nostra decisione di avere questo bambino. La nostra non è certo una scelta facile e serena, ma la decisione opposta ci appare troppo estrema, poco accettabile."

Dopo che se ne furono andati, pensai tra me e me a come erano cambiati il mondo e la gente a circa 35 anni di distanza dall'approvazione della legge sull'interruzione volontaria della gravidanza. Ero cambiato anch'io: con più fatica riuscivo a distinguere quando era giusto e quando era sbagliato interrompere una gravidanza. Il mio pensiero tornò alla fibrosi cistica: certo, in questi anni era cambiata anche la storia naturale della malattia.

Lo screening del "portatore" di fibrosi cistica sta muovendo i primi passi con progetti pilota che hanno l'obiettivo di valutarne la fattibilità e l'efficacia in definiti campioni di popolazione. Ciò rappresenta un nuovo "fronte", poiché a oggi il sistema sanitario pubblico offre l'opportunità di identificare un "portatore" solo ai parenti degli affetti, diagnosticati per screening neonatale o sintomi, ai parenti e genitori dei "portatori" sani, identificati attraverso lo screening neonatale, oppure a chi intraprende una fecondazione assistita. Per gli operatori sanitari che volessero approfondire il tema, allego due articoli: a) una messa a punto generale sulla diagnosi del portatore di fibrosi cistica (*J Cyst Fibrosis* 2010; 9:165-178); b) un articolo dei colleghi del Veneto, che segnalano che lo screening del "portatore" offerto alla popolazione della parte orientale del Veneto si associava a una riduzione delle diagnosi di neonati affetti, diagnosticati con lo screening neonatale, rispetto a ciò che avveniva nella parte occidentale della stessa regione (*JAMA* 2009; 302:2573-2579). Lo screening del "portatore" riduce quindi le nascite di bambini affetti?

Su questo tema si possono porre diversi quesiti di natura tecnico-scientifica, di natura organizzativa ed anche etica. E' complesso discutere di tutto, mi limito perciò a mettere sul tappeto tre quesiti etici, ai quali possono rispondere persone di diverso background culturale e ruolo nella società, compresi i soggetti affetti dalla fibrosi cistica:

- La legislazione italiana offre l'opportunità di un'interruzione volontaria di gravidanza. Chi può/deve aiutare la coppia ad una scelta procreativa consapevole nel caso di una coppia di portatori, che hanno un rischio del 25% di avere un figlio affetto?
- I progressi in genetica consentiranno in futuro di identificare più fattori di rischio di malattia per il nascituro di una coppia: non è la scelta di avere un figlio molto complessa e solo parzialmente legata al fatto che sarà ammalato o "quanto" sarà ammalato?
- La fibrosi cistica è una malattia complessa con una mortalità precoce ma la prognosi sta migliorando nel tempo: la medicina non dovrebbe cercare di essere più incisiva con cure più efficaci, piuttosto che prevenire la nascita degli affetti?

Ciascuno si senta libero di rispondere ad uno o più dei tre quesiti o di sollevarne e discuterne altri.

Dr. R. R.

Il tema proposto ha una sua complessità e la redazione ha deciso di esaminarlo nei suoi diversi aspetti in due numeri di *Orizzonti FC*. In questa seconda parte ci è parso opportuno riproporre il punto di vista di alcuni genetisti, di operatori dei Centri e di pazienti adulti con fibrosi cistica. Abbiamo chiesto al Direttivo della LIFC di contribuire a questo dibattito: il Presidente ci ha detto che la questione era ancora molto “calda” e con un dibattito interno ancora in corso: era perciò prematuro esprimere un punto di vista cosiddetto “ufficiale”. Si chiede alla Dr.ssa Funghi di fare una sintesi dei contributi ma anche di darci una visione di insieme su come affrontare questo tema, dal punto di vista della comunità FC, comunità che comprende gli operatori sanitari, le organizzazioni laiche dei familiari e dei pazienti e quelle impegnate nella ricerca, i pazienti ed i loro familiari. Il tema è di interesse, poiché la Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica ha finanziato un progetto (FFC#9/2011), che ha istituito una “giuria di cittadini” perché si esprimesse, dopo l’informazione di esperti, sull’organizzare o meno lo screening del portatore sano (vedi in www.fibrosicisticaricerca.it > News > Eventi sociali > “Cystic Fibrosis: to screen or not to screen?” La giuria dei cittadini). Si può accedere alla registrazione dei lavori della giuria dei cittadini, tenutasi il 5 maggio 2012 a Verona e promosso dall’Istituto Mario Negri di Milano, dall’Agenzia di Editoria Scientifica Zadig e dal Centro FC di Verona, dalla pagina web sopra indicata, e al documento della “Giuria” (www.fibrosicisticaricerca.it > News > Eventi scientifici > Screening del portatore sano FC? La scelta ad una giuria di cittadini). Una riflessione ed una presa di posizione della comunità FC è una cosa diversa, complementare a quella dei cittadini e di altro peso.

Graziella Borgo,
Genetista, Vice-Direttore Scientifico,
Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica,
Verona
(borgograziella@gmail.com)

1° Quesito (a). Per le coppie ad alto rischio di figli affetti da FC a mio parere dovrebbe fare la consulenza chi conosce in maniera approfondita e aggiornata la malattia (sintomi, diagnosi, prognosi, qualità di vita): la conoscenza teorica è utile ma non sufficiente. La consulenza perciò andrebbe “centralizzata” e affidata a quella struttura che, oltre a mettere a disposizione l’esperto, fosse anche poi in grado di gestire un archivio e monitorizzare le scelte di queste coppie (sappiamo molto poco), fare da collegamento con il laboratorio di genetica e il servizio di diagnosi prenatale (se viene richiesta). Oltre alla “familiarità” con la malattia FC, questa figura dovrebbe naturalmente avere nozioni generali di genetica, ma in particolare conoscenze approfondite riguardo al problema della “correlazione genotipo/fenotipo FC” (vedi più avanti); e dovrebbe avere competenze “comunicative” che la rendono capace di adottare il linguaggio più comprensibile e stabilire un’interazione con la coppia, pur mantenendosi in un ambito corretto d’intervento. Riguardo appunto ai limiti dell’intervento, non dobbiamo nascondersi che anche quando il consulente si sforza di essere il più neutrale possibile, la sua personale posizione (se ne ha una) a favore o contro l’interruzione in qualche modo può emergere (non so se esista davvero la consulenza al 100% “non direttiva”). E’ utile quindi adottare una sorta di lista che, per “par condicio”, riporti tutte le informazioni che possono orientare all’interruzione

e tutte quelle che possono farla rifiutare. Poi però arriva la faticosa domanda che spiazza: “Ma dottoressa, se fosse al posto mio, al posto nostro, che cosa farebbe?” Domanda trabocchetto, alla quale credo sia indispensabile far fronte risottolineando la differenza dei ruoli (al di là o al di qua della scrivania) e l’impossibilità di cambiarli. Non si può essere al posto loro, perché non si sta vivendo la loro esperienza, né in quel momento né dopo, qualsiasi sia la scelta; non si può entrare nella loro testa, nel loro cuore e nella loro vita. Quindi la scelta non può essere che fatta da loro. Mi sono convinta nel corso degli anni che non c’è una scelta più “giusta” di un’altra, c’è solo la scelta che è giusta per “quella” coppia. Però il rifiuto di mettersi al loro posto e la volontà di mantenersi neutrali non vuol dire condurre il colloquio senza “empatia”: il consulente può infatti partecipare alla drammaticità della decisione e condividere i dubbi, senza far pendere l’ago della bilancia pro o contro interruzione, fermandosi sempre sulla soglia di quella stanza, esclusivamente privata, che porta alla decisione.

2° Quesito (b). Non c’è dubbio che oggi sia complicato “decidere” di avere un figlio, soprattutto per una donna. Proprio perché deciso, (“voluto e cercato”) il figlio ha caratteristiche fortemente ideali, è il figlio perfetto: c’entra poco l’istinto riproduttivo e la consapevolezza che la natura può essere più o meno matrigna. Anzi, c’è diffuso un sentimento di grande fiducia nei test prenatali, che accerterebbero quella che Rita Padoan chiama giustamente la “somma dei rischi di malattie”. Insomma c’è il mito del “pacchetto di esami” che, una volta superati, garantiscono che il feto è “immune” da qualsiasi problema di salute. Sappiamo bene che non è così; e inoltre sappiamo che in questo pannello di esami non è detto che ci sia quello per la FC. Per cui se poi alla nascita c’è il sospetto o, peggio, la diagnosi di FC, la coppia si sente doppiamente tradita, dalla sorte e per di più da quella medicina in cui aveva riposto tanta fiducia (“ci avevano detto che i nostri geni erano tutti a posto?!!!”). E’ questa realtà (e questa domanda che mi ha sempre molto imbarazzata) che mi spinge a pensare come sarebbe importante oggi coinvolgere di più la categoria dei ginecologi, che di fatto sono i detentori del primo contatto con la donna che pensa di avere un figlio: meriterebbero iniziative di diffusione della conoscenza del test FC, e questo indipendentemente dal fatto che si realizzi o no un programma di screening generale del portatore. Così come già informano su altri rischi (difetti del tubo neurale, patologia cromosomica) dovrebbero dare informazioni base sul test FC. Dovrebbero avere i rudimenti per fare quella che viene chiamata la “consulenza genetica di 1° livello”: non so se vi siano addestrati.

Detto questo, trovo un po’ incomprensibile la domanda che segue, e la traduco in questo modo: è importante poter dire alle coppie ad alto rischio di figlio con FC “quanto” il figlio potrebbe essere ammalato? Io penso che SÌ, oggi per la coppia è molto importante sapere quanto potrebbe essere ammalato, non è vero che pur di avere un figlio è disposta ad accettare tutto quello che la sorte decide. Proprio le coppie che hanno problemi d’infertilità e per avere il figlio ricorrono alla PMA sono talvolta le coppie che esigono le maggiori “garanzie” che sia sano (alla ricerca di una sorta di risarcimento degli sforzi fatti per averlo). Il problema è: siamo in grado di dire quanto potrebbe essere ammalato? Solo un decennio fa la genetica ci permetteva la diagnosi di presenza

o assenza di forme “classiche” di malattia, e niente più (era già moltissimo!). Oggi sappiamo che alcune previsioni sono possibili (pur con tutte le giuste cautele citate da Gabriella Restagno). Dovremmo riuscire ad individuare quello che va detto nell’ambito di una corretta informazione, proprio perché non possiamo attribuirci il diritto di scegliere quello che va detto e quello che va taciuto. Certo bisogna vedere come farlo, distinguendo bene le “evidenze” scientifiche dalle informazioni che sono ancora incerte, frutto di obiettivi di ricerca o semplicemente prive di conoscenze sufficienti per essere condivise fra sanitari e utenti. Poi, di fronte ad uno scenario di possibilità in cui s’inseriscono anche previsioni di forme molto lievi, atipiche o CFTR-correlate, si apre un problema ulteriore: che utilizzo faranno le coppie di queste informazioni? Sarà loro diritto chiedere la diagnosi prenatale, e quindi poi decidere se continuare o no la gravidanza, nel caso di forme di malattia FC “non classica”? A chi spetta il compito di fissare il confine e valutare se un handicap (es: l’infertilità maschile) è accettabile? E quindi in relazione al peso attribuito, regolamentare (nell’ambito del servizio pubblico) l’accesso alla diagnosi prenatale? Sapendo che in una società sana e capace di tutelare il diverso, quest’accettabilità andrebbe molto incoraggiata, mentre la scelta prevalente degli individui e/o delle coppie è, per la mia esperienza, quella di volere un figlio “tutto” sano.

3° Quesito (c). Se i fondi a disposizione della medicina e della ricerca fossero illimitati, la risposta sarebbe molto facile: entrambi gli obiettivi andrebbero perseguiti, precisando che l’obiettivo dello screening di portatori di tratti genetici sfavorevoli non è, almeno sulla carta, diminuire il numero degli affetti, ma dare alle persone la possibilità di decidere che cosa fare sapendo del rischio di avere un figlio malato. In realtà poi gli amministratori della sanità vanno a vedere se con lo screening il numero di malati può essere ridotto, perché questo è un valore monetizzabile (si calcola il risparmio sui costi delle cure), mentre è difficile stabilire QUANTO VALE la conoscenza del rischio genetico e la possibilità di scegliere consapevolmente; e quindi comunque entrambe le strategie debbono muoversi entro binari economici.

Anche le organizzazioni che raccolgono fondi e promuovono la ricerca in campo FC debbono fare i conti con il budget a disposizione, e soprattutto con le attese dei malati, che sicuramente chiedono di far progressi nel campo delle cure prima che nella prevenzione di altre nascite. E’ vero che c’è qualche lavoro che riporta come negli ultimi anni anche la loro opinione riguardo allo screening del portatore sia diventata più positiva che in passato; come pure nella mia esperienza personale osservo che la quota dei favorevoli è in aumento (sono quelli che dicono “non voglio che capiti ad altri quello che è successo a me”). Ma comunque dovendo scegliere è ovvio che scelgano come prioritario l’obiettivo della ricerca per le cure. Forse per questo la Fondazione Americana non ha mai finanziato iniziative o progetti di ricerca sul tema dello screening del portatore e nel suo sito scrive che il suo obiettivo è quello delle cure; anzi dichiara di non fare nessuna specifica raccomandazione riguardo al test per il portatore (pur mettendo a disposizione eccellente materiale informativo): “*The Cystic Fibrosis Foundation is focused on finding a cure and control for CF, improving the quality of life for people with the disease and sharing educational information. The Foundation does not make specific recommendations about*

who should have genetic tests. If you would like more information about genetic testing, you should speak with your doctor or a genetic counselor“ (<http://www.cff.org> / AboutCF / Testing / Genetics/GeneticCarrier-Test/). Il CF Trust inglese sembra, tra le righe, un pò più “prevenzione-orientato”: “*While there have been great improvements in the length and quality of life for people with CF, it still remains a serious condition and carrier couples should think very seriously before undertaking a pregnancy“* (www.cftrust.org). Mette a disposizione ottima informazione, non mi risulta che abbia mai specificatamente finanziato progetti finalizzati allo screening del portatore. La Fondazione FC italiana ha per mission “*finanziare progetti di ricerca orientati alle cure*”. Però da un paio d’anni ha aperto una linea di ricerca orientata a: “*Pilot studies on the feasibility and appropriateness of innovative screening programmes for the pre-conceptional identification of CF heterozygotes; this area is meant to include the following: 1. to define the most sensitive (detection rate power) panel of CFTR mutations to be tested; 2. to investigate accessibility and utilization of genetic services, including genetic testing and counseling in primary and secondary care settings; 3. to investigate criteria aimed at optimizing and maximizing output of such genetic services also by containing the costs“* (www.fibrosicisticaricerca.it). E’ sembrato, in sostanza, che non ci fossero evidenze sufficienti per assumere una posizione a favore o contro lo screening dei portatori: in Italia mancavano anche esperienze sul campo fatte invece in altri paesi. Per questo è sembrato opportuno trattare il tema come area di ricerca, in modo da acquisire dati da fornire alle autorità sanitarie. Si è voluto anche stimolare la partecipazione della popolazione alla decisione: a questo scopo è stato finanziato un progetto che ha riunito i cittadini, opportunamente informati sull’argomento da un team di esperti, perché formulassero un verdetto (screening del portatore SI’ o NO), da far conoscere ai sanitari (Progetto FFC#9/2011). E sono state finanziate esperienze pilota di screening in Sardegna (FFC#5/2008) e nel Veneto (FFC#8/2011); il progetto sardo si è già concluso, quello veneto è in corso. Sono esperienze regionali che potrebbero offrire spunti e modelli esportabili su scala più ampia.

Giuseppe Castaldo,
Genetista, CEINGE-Biotecnologie avanzate, Napoli –
Dipartimento di Biochimica e Biotecnologia Mediche,
Università Federico II, Napoli
(castaldo@dbbm.unina.it)

Molti dibattiti sullo screening del portatore FC traggono spunto dall’eccellente esperienza sviluppata in Sardegna sullo screening del portatore di beta-talassemia, che dagli anni ’70 ad oggi ha contribuito quasi ad eradicare la malattia in Regione. Parto anch’io da quell’esperienza, ma per sottolineare le differenze tra beta-talassemia e FC soprattutto dal punto di vista della medicina di laboratorio.

Per lo screening del portatore di beta-talassemia sono disponibili tecniche diagnostiche di I livello che permettono di riconoscere oltre il 95% dei portatori (cromatografia dell’emoglobina), mentre l’analisi molecolare del gene della beta-globina rappresenta una tecnica di II livello di conferma, utile anche per la diagnosi prenatale nelle coppie a rischio (entrambi portatori) che ne facciano richiesta. L’analisi molecolare per la beta-talassemia ha un detection rate

che sfiora il 100%, grazie alla ridotta estensione del gene-malattia (2 esoni) e al fatto che in Sardegna esiste un pannello ristretto di mutazioni che copre un'elevata percentuale di alleli talassemici.

Per la FC non esiste un test per l'identificazione dei portatori oltre la diagnosi molecolare. Essa può essere basata sull'analisi di un pannello di mutazioni più frequenti nell'area geografica o nel gruppo etnico di riferimento, oppure su tecniche di "scanning" del gene, come il sequenziamento diretto di tutte le regioni codificanti. L'analisi di pannelli di mutazioni (quella più comunemente usata sinora nelle esperienze pilota di screening del portatore FC) offre il vantaggio di analizzare mutazioni che sicuramente hanno un effetto patogenetico, facilitando quindi la consulenza alle coppie in cui entrambi i membri risultano portatori. Tuttavia, essa ha un "detection rate" di circa l'85%, quindi permette di identificare il 72% delle coppie "a rischio", ossia quelle in cui entrambi i membri sono portatori ($85 \times 85/100$), una percentuale troppo bassa per supportare uno screening di massa. Ciò è vero soprattutto nel sud-Europa (e quindi in Italia) dove la frequenza della mutazione più diffusa (la F508del) è di circa il 50%, laddove nei paesi del nord-Europa dove la frequenza della F508del raggiunge l'80%, il detection rate di un pannello di mutazioni è molto più elevato. Inoltre, utilizzando un pannello ristretto di mutazioni per lo screening del portatore, vi sono molti casi (circa 1 su 25, pari alla frequenza del portatore nella popolazione generale) in cui viene identificata una mutazione in un solo membro della coppia, e non si può escludere con certezza lo stato di portatore nell'altro membro. In questo caso si rende necessario chiarire alla coppia il rischio "residuo" di essere portatore nel membro negativo all'analisi (uno dei momenti più complessi della consulenza), ed offrire eventualmente l'analisi di sequenziamento (con i limiti descritti dopo). Inoltre, i pannelli di mutazioni offrono un detection rate variabile nei diversi gruppi etnici e addirittura nelle diverse regioni italiane, per cui diventa ancora più complesso, in aree geografiche dove l'immigrazione è in aumento, scegliere il pannello di mutazioni più adatto o effettuare un calcolo di rischio residuo mirato alla coppia. Viceversa, ricorrendo all'analisi di sequenziamento sarebbe possibile raggiungere un detection rate del 95% e quindi identificare oltre il 90% delle coppie a rischio, ma anche in questo caso vi sarebbero problemi: a) costi più elevati; b) il riscontro di varianti di cui non si conosce in dettaglio l'effetto, e questo pone rilevanti problemi in sede di consulenza. Oggi, infatti, soltanto per un centinaio delle oltre 2000 mutazioni CFTR sinora descritte è ben noto l'effetto patogenetico.

E' fuori discussione che uno screening del portatore, anche parziale (cioè basato su tecniche che abbiano un detection rate ridotto) potrebbe avere i suoi vantaggi, tra cui quello di contribuire a ridurre l'incidenza della malattia come evidenziato dall'esperienza del gruppo di Castellani (JAMA, 2009). Tuttavia, credo, le difficoltà organizzative sono tali e tante da consentire per ora soltanto iniziative pilota, volte a saggiare la procedura in ambiti etnico-geografici ristretti, andando forse contro il concetto stesso di screening che è quello della massima diffusione (screening "di massa").

Va infine considerato che l'opzione offerta (almeno nel nostro paese, vigente l'attuale legislazione) alle coppie di portatori di una malattia genetica è l'eventuale diagnosi prenatale di malattia (che offre, anche in mani esperte, un rischio di danno al feto o alla madre) e, nel caso di diagnosi

prenatale positiva, l'opzione di interruzione di gravidanza nel I trimestre (e anche su questo punto occorrerebbe discutere perché sono ancora pochi i centri in Italia che offrono il prelievo di villi coriali nel I trimestre rispetto all'amniocentesi che viene effettuata non prima della quindicesima settimana). In altri paesi (dove anche sono state condotte esperienze pilota di screening) il ventaglio di opportunità offerto alle coppie a rischio include la procreazione medicalmente assistita (procedura non accessibile oggi in Italia alle coppie che possono procreare fisiologicamente) con la diagnosi preimpianto e, in alcuni paesi la fecondazione eterologa (procedura non ammessa in Italia). E' chiaro che la "compliance" delle coppie verso la diagnosi di portatore non può non essere influenzata dalle successive opzioni procreative disponibili.

I prossimi anni potrebbero modificare l'attuale scenario e rendere quindi più fattibile lo screening del portatore su vasta scala attraverso: a) l'incremento (attraverso registri nazionali ed internazionali o attraverso studi funzionali) del numero di mutazioni per le quali è ben definito l'effetto patogenetico; vi sono delle iniziative in atto in tal senso; b) la riduzione dei costi delle tecnologie di scanning genomico, tra cui le tecnologie di sequenziamento massivo e quindi la possibilità di incrementare il detection rate dell'analisi utilizzando queste tecnologie su vasta scala; c) la divulgazione, l'educazione e la formazione sulla consulenza interdisciplinare, fondamentale nell'accompagnare lo sviluppo di uno screening di massa; d) una legislazione condivisa di fatto da tutti i paesi dell'Unione Europea.

Valeria Raia e Angela Sepe,
Medici, Centro FC, Napoli
(raia@unina.it)

Attualmente i destinatari dello screening per lo stato di portatore sano di Fibrosi Cistica (FC) sono generalmente i familiari dei pazienti affetti. Il test viene successivamente offerto ai partner dei portatori. Questa modalità di screening, definita "a cascata", permette di identificare lo stato di portatore prima di una eventuale gravidanza in una popolazione a rischio. In caso di stato di portatore di FC per la coppia ciò consente di:

scegliere di non avere un figlio potenzialmente affetto da FC, concependo tramite fecondazione in vitro (IVF) o ricorrendo all'adozione

scegliere di non "correre il rischio" di concepire un figlio con la FC

"correre il rischio" di concepire un figlio con la FC, con eventuale interruzione di gravidanza alla decima settimana di gravidanza in caso di figlio affetto.

La diffusione di informazioni relative alla complessità della malattia, ed in particolare al carattere di ereditarietà di tale patologia, ha determinato un progressivo aumento della richiesta di test genetici per la FC. Considerando la frequenza dello stato di portatore di 1:25 e il conseguente rischio di concepire un figlio con FC anche in assenza di familiarità, negli anni successivi alla scoperta del gene della FC è stato proposto di estendere il test dello screening del portatore anche alla popolazione generale (1). Tuttavia, i risultati dei diversi schemi adottati e le possibili ricadute di

tali interventi sono ancora oggetto di discussione. L'analisi del bilancio costo-benefici e quindi la scelta di quale politica sanitaria adottare passano attraverso i recenti risultati riportati in letteratura che dimostrano come, per esempio in alcune zone dell'Italia, la campagna di offerta attiva dello screening allargato alla popolazione generale, e non solo alla cosiddetta popolazione a rischio, ha consentito in 15 anni una diminuzione del numero di nuovi nati con la FC, passando da un malato ogni 2.500 nati a un malato ogni 10.000 nati (2,3). Altri studi internazionali hanno evidenziato l'utilità del programma di screening del portatore di FC rivolto alla popolazione generale, al fine di garantire equità di accesso al test, proponendo diversi modelli di screening quali:

1. screening prenatale del portatore offerto alla coppia in corso di gravidanza
2. ricerca del portatore in epoca preconcezionale
3. ricerca del portatore in contesto non ospedaliero (scuola, luogo di lavoro),

ribadendo che lo screening del portatore offerto prima di una gravidanza può conferire una maggiore autonomia di scelta riproduttiva che non in epoca prenatale (4). Qualunque sia il risultato delle indagini emerge comunque il dato importante che la popolazione a cui viene offerto il test deve essere correttamente informata sulla complessità e sull'eterogeneità della FC, attraverso strumenti idonei di informazione, al fine di poter operare una scelta consapevole e responsabile.

Numerose ragioni (economiche, sociali, scientifiche, emotive) sembrano orientare sulla adeguatezza e opportunità dello screening del portatore sano di FC esteso alla popolazione generale. Attualmente in Italia, per i limiti tecnici del test ("detection rate" variabile tra i laboratori tra 87 e 94%) e per l'assenza di un'organizzazione sanitaria in grado di diffonderlo su scala nazionale, le organizzazioni medico-scientifiche e le stesse autorità sanitarie non si sono ancora definitivamente espresse a favore di una pratica di screening dei portatori del gene FC. In linea generale, per quanto riguarda i costi, attualmente la persona o la coppia della popolazione generale che vuole sottoporsi al test deve sostenere il costo del test, che ha tariffe variabili, variabilità che riflette la disomogeneità (sul piano tecnico e amministrativo) delle strutture pubbliche o private in cui il test viene eseguito. E' prevedibile che il costo del test sia destinato a diminuire nel tempo, mentre quello della malattia tende ad aumentare, anche considerando che, con il progredire della ricerca e il miglioramento delle cure, la vita media dei malati negli anni continua ad aumentare e con essa i costi dell'assistenza. D'altra parte, la riduzione dell'incidenza della malattia porterebbe a un risparmio di risorse che potrebbero essere utilizzate per finanziare la ricerca di nuove cure.

L'impatto emotivo che può suscitare un eventuale esito positivo del test su un gran numero di persone può essere ritenuto un male minore rispetto al grave disagio emotivo che coinvolge tutto il nucleo familiare, oltreché il paziente stesso, vissuto tutta la vita per l'impegno delle cure somministrate non sempre sufficienti a scongiurare l'evoluzione della malattia.

Dal punto di vista strettamente scientifico, sebbene vi sia un rischio residuo che il soggetto sia comunque portatore del gene mutato nonostante un esito negativo al test, la capacità del test di individuare almeno l'85% dei portatori, in media, viene considerata sufficientemente elevata da farne un

test affidabile, purché effettuato in laboratori accreditati. Pur riconoscendo l'impatto sul livello di complessità di carattere organizzativo, l'elevato valore sociale di questo tipo di screening, in termini di riduzione di una sofferenza potenziale, può giustificare l'impegno del SSN di farsi carico della sua organizzazione in modi che possono essere continuamente aggiornati e migliorati.

La corretta informazione sul rischio genetico e sul rischio residuo, sulle modalità del test e della sua affidabilità, sul carattere di volontarietà di offerta del test, sulla necessità della consulenza di un esperto/genetista per l'interpretazione del risultato, sulla confidenzialità degli esiti del test rappresentano comunque gli elementi indispensabili per il successo dello screening del portatore per la FC quale potenziale strumento di prevenzione a disposizione della popolazione.

Riferimenti bibliografici:

1. Castellani C, M. Seia. Fibrosi cistica: analisi preconcezionale e prenatale. RIMeL / IJLaM 2010; 6:89-95
2. Castellani C, Picci L, Tamanini A et al. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. JAMA 2009; 302:2573-9
3. Henneman L, Bramsen I, van der Ploeg HM et al. Participation in preconceptional carrier couple screening: characteristics, attitudes, and knowledge of both partners. J Med Genet 2001; 38: 695-703
4. Modra LJ, Massie RJ, Delatycki MB. Ethical considerations in choosing a model for population-based cystic fibrosis carrier screening. Med J Aust 2010; 193:157-60

Rolando Gagliardini,
Medico, Centro FC, Ancona
(rolando.gagliardini@ospedaliriuniti.marche.it)

Riflettendo sullo screening del portatore e sulle tematiche di bioetica di cui si sta dibattendo, non posso fare a meno di ripensare ad alcuni miei pazienti che pur in presenza di mutazioni genetiche simili hanno presentato un andamento clinico ed un destino completamente diverso. Mi vengono in mente (i nomi sono di fantasia) *Alessandro (F508del/G85E)*, fibrosi cistica (FC) ad espressione completa sia digestiva che respiratoria, deceduto a 30 anni per complicanze respiratorie, oppure *Elena (F508del/G85E)*, 18 anni, FC con sufficienza pancreatica, HRCT polmonare priva di lesioni (...il radiologo mi chiede: sei sicuro che ha la fibrosi cistica?), oppure *Giuseppe (F508del/F508del)*, FC ad espressione completa respiratoria e digestiva, a 40 anni deceduto nel post-trapianto polmonare oppure *Giovanna (F508del/F508del)*, 40 anni, situazione clinica buona, HRCT polmonare con appena qualche piccola e sporadica bronchiectasia (adottato un figlio, normale vita familiare e lavorativa)...e non mancano altri esempi.

Alla luce di quanto sopra, di fronte ad una coppia di portatori che ci chiede quale destino, quale sopravvivenza o qualità di vita potrà avere un loro figlio eventualmente affetto, che cosa possiamo e dobbiamo dire? Le nostre parole di esperti FC sicuramente pesano molto e sicuramente condizionano

le scelte riproduttive della coppia che abbiamo di fronte. La nostra modalità informativa/comunicativa sicuramente comporterà particolari implicazioni psicologiche sulla coppia. Quale messaggio trasmettere, oltre le percentuali di rischio della consulenza genetica e tutte le informazioni più approfondite sulla patologia? Le maggiori conoscenze scientifiche aumentano le certezze, ma anche le incertezze (vedi ad es. l'intervento dei geni modificatori che possono aggravare od attenuare l'espressività clinica di alcune mutazioni, vedi l'intervento di fattori ambientali etc...).

Le problematiche degli screening dei portatori di malattie autosomiche recessive risalgono agli anni '70, quando sono stati introdotti metodi di screening semplici ed adatti all'impiego su larga scala per alcune malattie come la Tay-Sachs e la beta-talassemia. Questi screening hanno permesso a coppie di portatori sani di fare scelte riproduttive informate, con riduzione delle specifiche malattie.

Per la FC invece il discorso è molto più complicato per varie ragioni: non esiste una cura risolutiva, la terapia sintomatica permette di avere un'accettabile qualità di vita, l'attesa media di vita è inferiore ai 40 anni, la malattia è geneticamente e clinicamente eterogenea, la diffusione dello screening neonatale consente una precocità di diagnosi e di interventi terapeutici che fanno prevedere un futuro miglioramento della sopravvivenza.

Attualmente in Italia ci troviamo sempre più spesso di fronte a coppie che effettuano il test perché proposto dal centro per l'infertilità o perché effettuato insieme ad altre indagini. Spesso in queste situazioni c'è una grossa carenza d'informazione, le pratiche di indagine genetica sono autogestite dalle coppie e non abbiamo garanzie di qualità nell'indagine e nella consulenza genetica.

Recentemente poi è stato effettuato nella Regione Veneto uno studio che ha evidenziato come l'introduzione del test del portatore ha ridotto l'incidenza della malattia in una determinata area geografica [Jama 2009;302(23):2573-9]. Inoltre a questa iniziativa ha fatto seguito un dibattito pubblico ("Progetto Giuria dei Cittadini") che doveva rispondere al seguente quesito: "Il Servizio Sanitario deve o no organizzare uno screening nella popolazione con lo scopo di individuare persone sane che potrebbero avere figli malati di fibrosi cistica?". La Giuria dei Cittadini a grande maggioranza (tutti i giurati tranne uno) si è espressa a favore del SI fornendo motivazioni di carattere umano, scientifico, economico e di giustizia sociale che, mettendosi dalla parte degli utenti, sono difficilmente confutabili. Le argomentazioni che emergono dal suddetto documento finale sono sicuramente valide ed importanti. Forse non viene sufficientemente sottolineato che il test del portatore per la FC è molto meno predittivo di altri test di screening, che tutte le possibili mutazioni non vengono indagate e che il test può comportare ulteriori problematiche ed incertezze con molteplici implicazioni psicologiche successive.

Attualmente, visti il decorso variabile della malattia, il miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita, l'aumento delle conoscenze scientifiche in tema di FC, ritengo che attivare un programma di screening del portatore sia prematuro, anche se prima o poi forse diventerà inevitabile. Alcuni ricercatori australiani hanno recentemente tentato di fare una previsione di costi e benefici per uno screening del portatore nel loro paese e concludono che i costi potrebbero essere inizialmente molto alti, ma nel lungo periodo il

risparmio economico potrebbe diventare importante [J Cyst Fibr 2012;11(4):281-7]. Personalmente ritengo che ogni cittadino abbia diritto sia di conoscere il proprio rischio riproduttivo per prendere le decisioni più opportune sia di avere a disposizione tutto quello che occorre per supportare queste sue decisioni.

E' comunque indispensabile, prima di attuare qualunque programma di screening, mettere in atto ogni sforzo per migliorare la formazione del personale e degli operatori sanitari dedicati, l'informazione/educazione della popolazione generale ed in particolare delle coppie in età fertile e degli adolescenti promuovendo programmi educativi scolastici, adeguare ed uniformare la rete dei laboratori diagnostici, creare una rete di consulenti genetici adeguatamente formati in FC che, oltre alle opzioni riproduttive, sappiano informare adeguatamente le coppie sulla storia naturale della malattia, sulla estrema variabilità dei quadri clinici e sulle terapie attualmente disponibili.

Come si può vedere il problema è complesso con notevoli implicazioni socio-assistenziali, economiche e soprattutto psicologico-emotive per le coppie che devono essere accompagnate e sostenute nelle loro scelte riproduttive sia dalle Istituzioni che da professionisti esperti e partecipativi.

Vicenzina Lucidi

Medico, Centro FC, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

(lucidi@opbg.net)

E' evidente che lo sviluppo della genetica in campo umano - nell'era definita ormai "post-genomica" - ha fatto emergere problemi nuovi, attivato tecniche diverse da quelle all'inizio disponibili, raffinato gli obiettivi perseguiti e, soprattutto, ha permesso di acquisire un patrimonio vastissimo di informazioni per la conoscenza della struttura biologica dell'uomo.

Lo sviluppo delle conoscenze genetiche sta inevitabilmente portando ad una differente strategia terapeutica, definita "**medicina personalizzata**", basata non solo sulla conoscenza - ormai millenaria - della "variabilità fenotipica" degli indici di salute/malattia, ma sulla possibilità di individuare direttamente la variabilità dell'individuo che è il risultato del rapporto tra struttura genetica, fattori ambientali, stile di vita, storia biografica stessa. L'obiettivo finale è di operare per una migliore "prevenzione" nei riguardi dei fattori di rischio per la salute, prevedere la migliore scelta dei farmaci (farmacogenomica).

Le acquisizioni tecnologiche per lo studio dei geni, oggi offrono **potenzialità diagnostiche facilmente accessibili a tutti** ma con gravi rischi quando vengono proposte direttamente all'utente senza quella consulenza genetica professionale che è richiesta perfino da norme internazionali. Nonostante l'enorme diffusione delle informazioni genetiche, diventa sempre più importante il ruolo di personale competente in grado di applicare quelle precauzioni di carattere bioetico, per la difesa della confidenzialità, della privacy, della valutazione della dimensione familiare della genetica, del diritto "a non sapere", della tutela dalla discriminazione e dalle stigmatizzazioni. E' bene ricordare che tutte queste criticità hanno costituito

parte integrante dello stesso “Progetto genoma” da cui ha avuto origine la “medicina personalizzata”.

Di fatto oggi una elevata percentuale di neonati in tutto il mondo occidentale è sottoposta allo **screening neonatale per patologie genetiche, endocrine e metaboliche**. L'American College of Medical Genetics (ACMG) approvò lo screening del carrier con la ricerca delle mutazioni CFTR già nel 2001 in tutti i neonati con tripsina elevata e pubblicò un successivo update nel 2004 in cui furono apportate modifiche nel panel delle mutazioni, con raccomandazioni per rendere disponibile il test anche alla popolazione non-Caucasica.

I test per l'**identificazione dei portatori sani** riguardano in teoria tutta la popolazione, in quanto, per definizione, ogni persona è eterozigote per un piccolo numero di geni che, se mutati, possono causare delle malattie e che possono essere trasmessi da una generazione all'altra. Questi test vengono in particolare utilizzati in alcuni contesti specifici:

1. nello screening di mutazioni comuni nella popolazione (ad es. Talassemia, Fibrosi Cistica), che costituiscono fattori di rischio per i figli dei genitori eterozigoti;

2. nell'analisi dei familiari dei pazienti affetti da malattie autosomiche recessive (quelle che si manifestano nelle persone che possiedono due geni mutati), che abbiano una frequenza uguale o inferiore a 1:10.000 (frequenza dei portatori $\leq 1:50$);

3. per caratterizzare le femmine che appartengono a famiglie nelle quali segregano, ovvero si trasmettono, malattie recessive legate all'X (che si manifestano nei maschi emizigoti, che portano la mutazione, es. l'emofilia).

In genetica medica, così come in diversi altri campi dell'intervento sanitario, a volte le “buone intenzioni” hanno conseguenze inattese. Anche se l'obiettivo principale dello screening neonatale genetico rimane l'identificazione di neonati affetti da queste malattie e lo screening di adulti portatori di gene CFTR ha un ruolo preventivo e diagnostico, di fatto l'applicazione di test molecolari genetici, incidentalmente rileva neonati, bambini o adulti con mutazioni in eterozigosi e quindi “portatori” per alcune patologie. La persona che ha il compito della **comunicazione** alla famiglia (“Primary Care Provider” secondo gli anglosassoni) svolge il compito più importante perché solo attraverso una corretta comunicazione si riduce lo stress familiare o personale e soprattutto diminuiscono quelle complicità psicosociali (confusione, ansietà, depressione o la “sindrome del bambino vulnerabile”) molto dibattute a livello scientifico, etico, sociale e legislativo. Come suggerisce Farrell, la comunicazione del risultato di portatore allo screening (comunicazione iniziale) in realtà è ulteriormente condizionata dal percorso che si attiva dopo una positività allo screening (“Newborn screening process”), procedura spesso laboriosa (follow-up clinico, test di conferma, periodi lunghi di attesa e di incertezza dei test genetici) che incide sulle reazioni positive o negative dei genitori e familiari. Il setting, il giorno della settimana (mai di venerdì!), la disponibilità di fornire oltre alle spiegazioni verbali, brochure illustrative, sembrano essere importanti nel modificare le reazioni genitoriali, riducendo l'ansia, migliorando la corretta comprensione sul significato di neonato portatore sano di una mutazione genica.

Anche in Italia nel 1999, il Comitato Nazionale per la Bioetica pubblicava il documento “Orientamenti per i test genetici” e il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (oggi Comitato Nazionale per la Biosicurezza,

le Biotecnologie e le Scienza per la Vita) pubblicava le “Linee guida per i test genetici” dando un inquadramento nell'uso dei test - allora nuovi strumenti della ricerca genetica - nell'ambito delle applicazioni mediche personali, familiari e sociali, alla luce non solamente della conoscenza teorica, ma anche della migliore tutela dei diritti della persona umana. Particolarmente curati erano pertanto gli aspetti bioetici e di diritto, nazionale e internazionale. Il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie e la Scienza per la vita (CNBBSV) successivamente nel 2010 pubblicava “linee guida” per i laboratori e i medici, a tutela dei potenziali utenti.

Oggi altri contesti di ricerca hanno portato ad un incremento esponenziale nella identificazione del **portatore di mutazione CFTR**, favorita anche dalla facilità con cui ormai si realizza la sequenza dell'intero esone, mentre la corretta interpretazione genotipo-fenotipo di alcune mutazioni rimane ancora particolarmente dubbia. Questo non è un problema che riguardi solo il gene della FC ma anche altre malattie recessive. Circa 15 anni fa JONSEN prima (1996) ed altri AA successivamente, avevano anticipato l'incombente presenza, sulla scena della medicina, dei **non-pazienti**. Già allora era apparso chiaro che l'imminente possibilità di analizzare la suscettibilità alle malattie comuni avrebbe avvicinato al mondo della medicina milioni di persone asintomatiche. Secondo gli autori dell'articolo, gli *unpatients* sono una nuova classe di persone all'interno della medicina: non sono “pazienti” nel senso classico, in quanto non presentano sintomi; sono persone che condividono predisposizioni genetiche, che potrebbero vivere nell'attesa dell'ipotetica comparsa di qualche segno di malattia, organizzano la loro vita in funzione delle visite mediche o delle analisi di laboratorio, finiscono per sentirsi ammalati o addirittura sviluppano sintomi psicosomatici. Nell'ambito dello screening genetico CFTR il “portatore” dovrebbe essere un bambino sano che eredita una singola mutazione di una patologia recessiva autosomica ma non esprime sintomi né ha la patologia motivo dello screening. Ma questa certezza (non malattia) deriva anche dalla cultura sulla variabilità possibile di fenotipi possibili e dalla applicazione di metodologie di studio genetico più avanzate, esempio il sequenziamento di tutto il gene, la ricerca delle delezioni o lo studio dei polimorfismi. Emblematico è il comportamento della mutazione R117H che ha dimostrato per prima come le tradizionali mutazioni esoniche, possono alterare la funzione del CFTR se associata ad alcuni polimorfismi intronici. Infatti la mutazione R117H può esprimere un fenotipo “severo”, “lieve” o senza conseguenze cliniche in base alla sua posizione in *cis*, stesso cromosoma, in *trans* o in base alla presenza di altre mutazioni CFTR. Inoltre mostra differenti fenotipi in base all'allele 5,7 o 9T con cui può essere associata.

La non adeguata conoscenza rischia di dare ricadute negative ai test genetici di screening di popolazione. La vera medicina predittiva deve migliorare la qualità della vita dei singoli, e non attivare una occulta medicalizzazione dell'intera esistenza con ricorso ossessivo ai farmaci, in un costante stato di allarme. Deve invece valorizzare, quando possibile, le potenzialità di comportamenti adeguati a favorire, quando possibile, equilibri fisiologici.

Possiamo concludere che attualmente le conoscenze attuali e le potenzialità tecniche, favorite anche da una significativa riduzione dei costi, rendono lo screening prenatale del portatore del gene CFTR molto accessibile per cui

sembra che nulla ostacoli l'attivazione di un programma di prevenzione prenatale. Ma come in tutti gli screening genetici rimane una certa criticità determinata dalle mutazioni incluse nel panel, che possono determinare differenti percentuali di errori a seconda delle popolazioni screenate. Ciò richiede da parte dei ginecologi e di medici dei Centri di Fibrosi Cistica la capacità di dare una comunicazione corretta sulla malattia FC e sulle limitazioni del test. Anche se il test non è ancora perfetto presenta comunque un alto livello di accuratezza per garantire/giustificare/autorizzare uno screening di popolazione. Ha comunque un impatto importante sulle decisioni riproduttive della coppia. La grande sfida rimane invece il miglioramento delle cure e l'implementazione dello screening neonatale per FC che probabilmente modificheranno l'attenzione della popolazione verso lo screening genetico prenatale.

Il CNBBSV nella sua ultima pubblicazione nel 2010 nel capitolo: "Norme di buona pratica clinica, consulenza genetica, aspetti deontologici, di bioetica e di medicina legale" recita: "Osservando ciò che il progresso biologico ha già acquisito, è necessario guardare alla genetica e alle sue ricadute con una visione che va oltre i limiti della definizione che i primi studiosi le avevano attribuito, quella di una disciplina "che studia l'eredità e le variazioni". Oggi dobbiamo superare questa visione genocentrica e generalizzarla in una prospettiva epigenetica ed interdisciplinare, senza trascurare le ricadute etiche, legali e sociali ad essa collegate".

Rita Nobili

Psicologo, Centro FC, Milano
(ritamaria.nobili@virgilio.it)

La riflessione etica sullo screening del portatore di fibrosi cistica è centrata sull'autonomia di scelta degli individui e sull'allocatione delle risorse. Già secondo Kant lo Stato si basa sui tre principi di libertà dell'uomo, uguaglianza di tutti di fronte alla legge e indipendenza in quanto cittadini. Se non vengono salvaguardati i principi di libertà ed autodeterminazione individuale si ledono i diritti dei cittadini cadendo in forme di totalitarismo. Premesso ciò, tutte le informazioni, incluso lo stato di portatori, riguardanti le persone e le loro scelte esistenziali devono essere loro disponibili. Gli individui, in autonomia, decideranno quali scelte far derivare da queste informazioni. Quindi non è possibile sostenere l'illiceità dello screening del portatore che è già pratica consolidata per la cascata dei consanguinei del probando. Crescendo le conoscenze, si è ridotta la percentuale del rischio residuo per ciascun singolo – e dunque per ciascuna coppia – e si è resa sempre più praticabile la possibilità di offrire questo screening anche alla popolazione generale. Ovviamente ciò richiede accurata scelta dei tempi (fase preconfezionale, possibilmente in una coppia stabile) e richiede la contemporanea garanzia politica che comunque cure efficaci siano accessibili a tutti i cittadini senza condizionamenti ideologici nella distribuzione delle risorse. Rispondiamo così al quesito c) con riformulazione, però, degli impliciti. Non spetta alla medicina prendere la decisione se "prevenire la nascita degli affetti". Questa scelta spetta solamente alla coppia con rischio di generare un figlio affetto! Inoltre collegare efficacia delle cure e prevenzione della nascita di persone con patologia è un argomento fallace

poiché alla medicina non spettano decisioni politiche ma il compito di chiarire efficacia e limiti delle scoperte disponibili. I consulenti non devono condizionare la presentazione di benefici e svantaggi secondo posizioni ideologiche. Ciò che ogni singolo deciderebbe per sé può non essere condiviso da altre persone e nessuno ha diritto di imporre il proprio credo o la propria sensibilità agli altri. Inoltre la medicina dovrebbe ricordare quanto spesso trascura che la salute non può essere oggetto di mercato e il "cercare di essere più incisiva con cure più efficaci" più di una volta ha largamente ignorato ciò che era rilevante per intere popolazioni di pazienti in nome di un progresso che la stessa metodologia scientifica dei RCT ha dimostrato inconsistente quando non dannoso.

Anche il quesito a) pone argomentazione fuorviante. La possibilità che la legislazione italiana offre è, appunto, una possibilità lasciata alla libera decisione della donna. Possibilità non significa obbligo. Spetta alla singola coppia decidere se rivolgersi o meno a questa possibilità. Nessun sapere consente di indirizzare le scelte dei singoli individui. Ricordiamo che il nostro dettato Costituzionale sancisce il principio dell'uguaglianza e pari dignità umana (art. 3 Cost.) per cui risulta inderogabile il principio del consenso (art. 13 Cost., art. 32 Cost.) per qualsiasi atto che riguardi la salute. Dunque l'aiuto alla coppia consiste nel garantirne l'autonomia di scelta grazie ad adeguata informazione. Ovvero dare agli interessati la possibilità di comprendere il significato dell'informazione che li riguarda offrendo loro una chiara spiegazione di quello che si sa circa la malattia e le terapie attualmente possibili, e dando loro anche la possibilità di farsi un quadro il più realistico possibile della situazione di cui spesso nulla sanno. In questa comunicazione è cruciale il concetto di rischio che è notoriamente uno dei più difficili da comprendere appieno e più facilmente influenzato dalle emozioni. Infatti, quando si conosce esattamente la conseguenza di una determinata scelta, ogni decisione risulta semplificata: accettare o rifiutare la scelta per procurarsi / prevenire le sue conseguenze. Ben diverso è decidere circa qualcosa che potrebbe avere esiti, anche gravemente negativi, che però potrebbero anche non presentarsi. Pur trattandosi di contesti diversi, vediamo tutti i giorni persone che fumano o bevono, consumano sostanze o adottano comportamenti rischiosi per la salute. Tuttavia questi rischi vengono minimizzati: "perché dovrebbe succedere proprio a me?", "guarda quanta gente fa queste cose e non succede niente", "me lo sento che andrà tutto bene". La paura delle conseguenze, per quanto dipinte drammaticamente, non è spesso sufficiente per modificare i propri comportamenti. Ancora più difficile è la scelta quando ci si misura con il rischio di avere un figlio affetto da una malattia che non si sa come potrà evolvere in quello specifico individuo. Sovente, in queste circostanze, le scelte maturano procedendo attraverso selezioni successive con l'esclusione progressiva dei comportamenti più dissonanti rispetto al sistema di valori e di attese della coppia. Affrontare queste tematiche ci conduce ad una riflessione sulla neutralità. Per non ledere l'autonomia di decisione degli interessati e non fuorviarli nel prendere la loro decisione, occorre offrire informazioni corrette ed il più complete possibili circa i fatti. Ovvero quelle che sono le acquisizioni circa la malattia, curando di non enfatizzare gli aspetti, magari sintoni con le percezioni ed il sentire del consulente, ma che possono essere estranei agli interessati che soli hanno il diritto di

decidere che cosa è più rilevante – anche moralmente – per loro. Dunque occorre sviluppare la sensibilità di capire ciò che gli interlocutori chiedono al consulente piuttosto che centrare la presentazione dei fatti sul vissuto dello stesso, in senso sia positivo sia negativo. Occorre fare attenzione, per esempio, al modo con cui si presentano le informazioni che derivano dalla genetica. Quante persone hanno elaborato convinzioni prognostiche non realistiche rispetto alle informazioni che hanno avuto circa le mutazioni di cui sono portatori? Riuscire ad avere un atteggiamento neutrale significa essere capaci di distinguere tra ciò che è il proprio vissuto, le proprie convinzioni, quello che si farebbe se ci si trovasse in una situazione simile e ciò che effettivamente è stato dimostrato e i protocolli collaudati di comportamento nelle situazioni cliniche. Questa saldezza dei confini tra sé e l'altro è il presupposto di quello che più si avvicina all'oggettività. In altre parole, il *come* qualcosa viene detto è importante almeno quanto il *cosa*. Per questa vasta serie di motivi non si possono consigliare l'interruzione o il proseguimento della gravidanza: si devono mettere quelle due specifiche persone nella condizione di decidere come sentono di volersi comportare in merito.

Queste brevi digressioni ci riportano al tema di apertura e citiamo volentieri Monod (J. Monod, Il caso e la necessità, Arnoldo Mondadori Editore S.p.A., Milano, 1970, pag. 161): "Le società moderne, che sono intessute di scienza, che vivono dei suoi prodotti, dipendono ormai da essa come un intossicato dalla droga". La scelta di avere un figlio è molto complessa e i progressi della genetica non possono dare tutte le risposte alle domande dei futuri genitori. Le risposte arriveranno, in futuro come in passato, dalle loro scelte individuali di valore. Gli operatori devono sostenere le coppie, mai *influenzarle*.

Fisioterapista, CRR di Trieste

1° Quesito (a). I soggetti che devono necessariamente aiutare una coppia di portatori di una malattia recessiva a prendere una decisione sono coloro che conoscono la malattia e che possono occuparsi di informare il paziente. Per quanto riguarda la FC gli operatori interessati dovrebbero essere il neonatologo, lo psicologo e il medico del centro di riferimento. È importante che le informazioni fornite aiutino a comprendere tutti gli aspetti della malattia (dalla nascita all'età adulta) e della genitorialità nei confronti di un bambino malato. Dovrebbero quindi essere comunicate le certezze ma anche e soprattutto le incertezze riguardanti la nostra possibilità non solo di sapere se il bambino/a sarà malato ma anche quanto la malattia possa essere severa o meno.

2° Quesito (b). Un bambino ammalato può essere accettato come un dono, indipendentemente dalla gravità della sua malattia. Un bambino anche con una semplice labiopatoschisi, può essere, viceversa, rifiutato dalla coppia e abbandonato. La decisione riguarda la coppia genitoriale e dipende dall'insieme di valori, risorse e aspettative ma anche dalla consapevolezza della malattia. Ovviamente ogni coppia che si trovasse di fronte a una diagnosi di malattia, grave o meno, andrebbe supportata e sostenuta dall'equipe ospedaliera, dal neonatologo, dal ginecologo e dallo psicologo che hanno il dovere di chiarire ogni aspetto della malattia, comprese le attuali possibilità di cura e terapia.

3° Quesito (c). La ricerca per la terapia dei pazienti affetti da fibrosi cistica, ha un suo percorso e un suo obiettivo, quello appunto della cura. La prevenzione viaggia su un binario parallelo, comunque non antitetico né complementare a quello percorso dalla ricerca di una terapia possibile. Sono due percorsi diversi che portano a risultati diversi. Questo significa che nessuno dei due debba escludere l'altro e che entrambi siano ugualmente necessari.

Infermiere, SS di Cerignola (FG)

1° Quesito (a). Aiutare la coppia ad una scelta procreativa consapevole, vuol dire sapere rispondere in maniera precisa, senza fraintendimenti, soppesando le parole, a tutte le domande; anche a quelle male espresse o non esplicitate, perché non si conosce, si conosce poco e male la patologia; es: mia figlia si può sposare? Può avere figli? Questo arduo compito può essere svolto solo da chi è "padrone" del tema e cioè da un esperto di fibrosi cistica. Altra figura che vedo assolvere questo compito è uno psicologo esperto, che abbia frequentato i Centri di Fibrosi Cistica, poiché sono numerosi i casi di divorzi, separazioni più o meno legali, depressioni.

2° Quesito (b). La scelta di avere un figlio è una scelta assoluta e penso mai a condizione che... Questa decisione è sicuramente sorretta, puntellata, ponderata dalla 1° risposta.

3° Quesito (c). I due ambiti sono paralleli ma producono risultati sinergici.

Marina, adulto

1° Quesito (a). In quanto paziente adulta, che ha da sempre convissuto con la malattia e che negli anni ha seguito l'evoluzione della ricerca ed il miglioramento della qualità della vita ad essa conseguente, ho forse una visione semplicistica di come presentare la malattia ad una coppia di portatori che si trovino per la prima volta a contatto con la Fibrosi Cistica. Trovo infatti che la rete di figure professionali che gravitano intorno alla maggior parte dei centri specialistici sia un punto di riferimento più che adeguato per accompagnare la coppia lungo la via di una scelta consapevole. Per prima cosa, i medici potranno presentare la malattia nei suoi aspetti più prettamente clinici, quali la routine ospedaliera, così come la gestione dei possibili fatti acuti. Statistiche e numeri saranno, a mio parere, poco significativi nel momento delicato della scelta, ma potranno forse essere richiesti dalla coppia stessa come dimostrazione scientifica dell'esperienza umana. La figura dello psicologo che già tratti con pazienti e famiglie di pazienti FC sarà poi fonte di un ulteriore supporto, ma personalmente non mi affiderei ad esso per il primo approccio della coppia alla comunità FC. Ciò rischierebbe di lasciare l'impressione della necessità di un appoggio psicologico costante che è invece una scelta assolutamente personale e non generalizzabile. Piuttosto proporrei alla coppia la conoscenza e lo scambio di esperienze con genitori e pazienti adulti FC. Trovo infatti che nulla come il racconto viva vox della quotidianità – che diventa normalità – della malattia possa aiutare e sostenere una scelta tanto delicata.

2° Quesito (b). Un tempo, da ragazzina, ero convinta che non avrei mai e poi mai avuto un figlio in modo da essere

certa che il gene malato in qualche modo “morisse con me”. Lo dicevo senza melodramma, semplicemente convinta che fosse la scelta più facile. Poco sapevo e di certo poco mi soffermavo a riflettere su quanti concetti terribilmente errati si riflettevano in questa mia indulgenza all'eugenetica! Oggi quella visione ingenua è stata spazzata via dalla maturità e dal desiderio, domani, di vedere una/un piccolo sgambettare al mio fianco. Tuttavia, sento chiara e forte la responsabilità di fare quanto sia possibile per assicurarmi che un figlio nasca sano (leggi: portatore, naturalmente). Sembra semplicemente quanto chiunque si affacci al mestiere di genitore possa e debba desiderare.

3° Quesito (c). Prevenire la nascita degli affetti da FC e migliorare la prognosi della malattia attraverso lo studio di cure sempre migliori sono linee che non si intralciano a vicenda. Aspetti diversi della cura della malattia, viaggiano paralleli e complementari sul territorio. Adoperandosi su campi differenti, devono essere entrambi perseguiti al meglio delle possibilità della ricerca e della gestione da parte dei centri specialistici. Ottima sarebbe la possibilità di raggiungere un accordo comune ed una comune procedura per l'educazione alla prevenzione della nascita degli affetti così come esiste una sinergia a livelli sovra regionali nella ricerca di cure più efficaci per i malati.

Marco, adulto

1° Quesito (a). Una coppia di portatori deve essere aiutata dai medici a capire quali sono i rischi effettivi. I medici inoltre dovrebbero spiegare quali sono le aspettative di un eventuale figlio malato e fornire alla coppia tutte le informazioni sulle opzioni possibili sia in Italia che all'estero. Sarà la coppia poi che sceglierà quale via scegliere.

2° Quesito (b). La scelta di avere un figlio è sicuramente una scelta complessa. Ma l'idea di poter far nascere un figlio malato aumenta sicuramente la complessità. Quindi, ben vengano i progressi in genetica!

3° Quesito (c). Penso che entrambe le cose siano indispensabili e che dovrebbero andare di pari passo. Fintanto che non ci sarà una cura efficace penso che sia giusto investire anche su strumenti di prevenzione.

Jessica, adulto

1° Quesito (a). L'interruzione di gravidanza, non intesa come metodo anticoncezionale, è una scelta estremamente personale e non sempre condannabile soprattutto quando ci si confronta con una malattia che non si conosce o si conosce solo mediante i filtri dell'informazione di massa. L'incognita della gestione dell'ignoto è il guado da superare e a mio parere, lo si supera soltanto toccando con mano la malattia. La guardo e la imparo a gestire. Il medico, purtroppo, può soltanto informare: la consapevolezza del rischio non diminuisce la probabilità di IVG. La scelta di portare avanti una gravidanza a rischio non trova motivazioni solo nella conoscenza ragionata ma anche nella sfera emozionale e nelle potenzialità dei futuri genitori.

2° Quesito (b). La maggiore conoscenza di fattori di rischio da parte della scienza dal mio punto di vista influisce solo parzialmente sulla scelta di avere un figlio più o meno malato: non è la “quantità” della malattia a fare la differenza, ma la sua sola esistenza.

3° Quesito (c). Il trend clinico della fibrosi cistica, il miglioramento delle cure, la diminuita mortalità riscontrati negli ultimi anni ci indicano che la medicina deve continuare ad essere assolutamente più incisiva per consentire la migliore qualità di vita possibile ai malati e ciò non esclude la parallela ricerca nel campo della prevenzione, degli screening e della ricerca genetica prenatale. Prevenire la nascita degli affetti non deve significare “informare” per “non far nascere” ma “informare” e “rendere liberi di scegliere”, “informare” per potenziare nei futuri genitori le capacità di accudimento di un figlio malato, potenziare il senso materno e paterno indipendentemente dalla malattia.

Patrizia Funghi,
Bioeticista, Università di Siena
(patriziafunghi@yahoo.it)

In questo secondo numero di Orizzonti di FC dedicato al tema dello screening al portatore, elaboriamo una sintesi dei contributi ricevuti da professionisti sanitari e pazienti sollecitati da tre quesiti proposti dal Dr. R.R. come filtro attraverso cui guardare questa complessa realtà. Nel precedente articolo avevamo usato l'immagine di un fiume da attraversare e che scopriamo sempre più profondo; ci troviamo ora “a metà del guado” e stiamo facendo “esperienza dell'acqua”.

Il tema dello screening del portatore di FC ci rimanda immediatamente ad una riflessione sulle sue finalità, che, come precisa Borgo, pur non essendo “almeno sulla carta, diminuire il numero degli affetti, ma dare alle persone la possibilità di decidere che cosa fare sapendo del rischio di avere un figlio malato, in realtà poi gli amministratori della sanità vanno a vedere se con lo screening il numero di malati può essere ridotto, perché questo è un valore monetizzabile (si calcola il risparmio sui costi delle cure), mentre è difficile stabilire QUANTO VALE la conoscenza del rischio genetico e la possibilità di scegliere consapevolmente; e quindi comunque entrambe le strategie debbono muoversi entro binari economici”. L'aspetto economico si raffronta con l'etica in quello che la bioetica chiama principio di giustizia (corretta micro e macro allocazione delle risorse) e che mi sembra costituire l'aspetto più complesso della valutazione che anche la comunità FC è chiamata ad elaborare sul tema. A questo proposito mi sembrano molto chiare le argomentazioni offerteci dalla Borgo: “Se i fondi a disposizione della medicina e della ricerca fossero illimitati, la risposta sarebbe molto facile: entrambi gli obiettivi -prevenzione e ricerca per le cure- andrebbero perseguiti”. Ma visto che così non è, si impone il dovere e la fatica della scelta, nella consapevolezza di non poter garantire il pieno rispetto di tutti i diritti e i principi etici in gioco. La Nobili ci ricorda che “alla medicina non spettano decisioni politiche ma il compito di chiarire efficacia e limiti delle scoperte disponibili... Inoltre la medicina dovrebbe ricordare quanto spesso trascura che la salute non può essere oggetto di mercato e il “cercare

di essere più incisiva con cure più efficaci” più di una volta ha largamente ignorato ciò che era rilevante per intere popolazioni di pazienti in nome di un progresso che la stessa metodologia scientifica dei RCT ha dimostrato inconsistente quando non dannoso”.

Da un punto di vista bioetico ho trovato molto interessante e ben articolato il giudizio della Giuria dei Cittadini a favore dell'estensione del test alla popolazione; dovendo suggerire un metodo per affrontare la questione anche all'interno della comunità FC, propongo lo schema classico del ragionamento bioetico, che ci riporta in un contesto di tipo interdisciplinare, in cui partendo da una iniziale fase epistemologica (esame del fatto bio-medico e delle sue implicazioni “globali”) si approda alla fase applicativa caratterizzata dall'individuazione delle soluzioni e dalla loro giustificazione razionale sulla base dei principi etici di riferimento: principio di autonomia, di non maleficità, di beneficiabilità e giustizia. Le valutazioni che la comunità FC può elaborare sulla base di elevate competenze sia teoriche che esperienziali, credo possano offrire una solida base concettuale anche per quanti sono poi chiamati ad effettuare scelte tecnico-organizzative ed economiche, riducendo il rischio di visioni troppo miopi o presbiteri della realtà. Un esempio di questo possiamo rintracciarlo nelle parole di Raia e Sepe: “E' prevedibile che il costo del test sia destinato a diminuire nel tempo, mentre quello della malattia tende ad aumentare, anche considerando che, con il progredire della ricerca e il miglioramento delle cure, la vita media dei malati negli anni continua ad aumentare e con essa i costi dell'assistenza. D'altra parte, la riduzione dell'incidenza della malattia porterebbe a un risparmio di risorse che potrebbero essere utilizzate per finanziare la ricerca di nuove cure”.

Ciò premesso, riprendiamo la riflessione lasciandoci sollecitare dai quesiti del Dr. R.R. sulla consapevolezza e la complessità delle scelte procreative, in particolare quando esse avvengono in un contesto di un rischio di malattia. Ricordiamo che la stessa legge 194/1978 sull'IVG (art. 6) prevede che la donna non sia lasciata sola nella fase della scelta e richiede al consultorio, alla struttura socio-sanitaria e al medico di fiducia di “informare”, “esaminare” e “valutare” con la donna e con il padre del concepito, ove la donna lo consenta, nel rispetto della dignità e della riservatezza della donna e della persona indicata come padre del concepito, le possibili soluzioni, ecc. I tre verbi che descrivono i compiti del personale socio-sanitario: “informare, esaminare e valutare con la donna e il padre del concepito”, si inseriscono nel più ampio contesto del “diritto alla procreazione cosciente e responsabile” e al dovere di “tutela della vita umana dal suo inizio” (art. 1). In questo scenario appare chiaro che il concetto di responsabilità circa le scelte procreative va ben al di là dell'individuo (e/o di coppia) che procrea, e investe la collettività che, con ruoli, doveri, potenzialità specifiche e complementari, non dovrà ovviamente mai sostituirsi alla donna/coppia, né perdere mai di vista il dovere di rispettare la dignità dei soggetti coinvolti e di tutelare la vita umana dal suo inizio. Questo non vale solo per l'IVG, ma per tutto il complesso processo del curare e del prendersi cura in cui si inserisce a pieno titolo anche lo screening del portatore di FC.

Discutere pubblicamente di questo tema, all'interno di comunità direttamente o indirettamente interessate dalla FC, credo che abbia il grande valore di collocare nella giusta prospettiva una problematica che solo l'indifferenza o la fatica della responsabilità può ritenere essere un

problema di pochi. La discussione pubblica rimette al centro dell'attenzione chi suo malgrado è finito ai margini: questo è già un evento di grande valore etico. Occorre però che dopo aver messo qualcuno/qualcosa al centro, non lo si lasci “senza circonferenza”; siamo tutti consapevoli di quanta distanza ci sia ad esempio tra l'enunciazione di principio del voler mettere il paziente al centro del processo assistenziale, e la reale solitudine di troppi ammalati e delle loro famiglie.

A volte si arriva perfino a teorizzare la bontà di certi comportamenti finalizzati a non interferire con le coscienze altrui, senza voler riconoscere che è molto facile, e a volte comodo, passare dal rispetto dell'autonomia all'abbandono, dalla condivisione alla solitudine. La bioetica clinica, quella fatta dai professionisti sanitari che non disdegnano di confrontarsi con fatica con l'etica, il diritto e la deontologia, al fine di incarnare i principi nelle storie di cura (e non viceversa), ben conosce questi rischi e sa che la responsabilità, pur essendo condivisa, non esime alcuno dal peso individuale della scelta e dell'ascolto di chi è chiamato a rispondere (responsabilità < *respondeo*). Nel precedente numero ci eravamo lasciati con questa domanda: “Chi avrà il coraggio di stare ad ascoltare la risposta, qualunque essa sia? Ognuno di noi deve “farsi orecchio” per se stesso e per gli altri”. Cominciamo allora da qui! Il nostro dr. R.R. ad esempio ci dice: “...con più fatica riuscivo a distinguere quando era giusto e quando era sbagliato interrompere una gravidanza”. Questa importantissima affermazione ci consente di evidenziare che il professionista sanitario di fronte a scenari apparentemente ripetitivi continua a porsi ogni volta il quesito etico, cercando una risposta più per se stesso che non per suggerire-dare-imporre la sua verità agli altri. Potremmo dire al dr. R.R. che non spetta a lui giudicare la scelta della donna/coppia, che può anche risparmiarsi la fatica (a volte la superbia) della valutazione, ma sarebbe come chiudere le nostre e le sue orecchie a quella voce che non cessa di scaturire dal nostro intimo, e che ha bisogno più di esprimersi che di trovare risposta. Solo se il dr. R.R. ha interrogato con fatica se stesso, potrà riconoscere nell'altro (paziente o collega) un soggetto che ha il diritto/dovere di porsi domande e potrà avere rispetto anche dell'altrui fatica. Con il tempo la fatica del discernimento del dr. R.R. sembra aumentare: la “verità” per fortuna non la possediamo, ma tutt'al più a volte ci attraversa e se in quell'istante siamo in grado di accorgercene troviamo una risposta da custodire con delicatezza e che svanisce non appena abbiamo la pretesa di regalarla già confezionata a qualcuno. La Borgo ben evidenzia questo delicato aspetto della consulenza: “Mi sono convinta nel corso degli anni che non c'è una scelta più “giusta” di un'altra, c'è solo la scelta che è giusta per “quella” coppia. ... la volontà di mantenersi neutrali non vuol dire condurre il colloquio senza “empatia””. A fronte di una chiara teoria, la stessa Borgo confida: “non so se esista davvero la consulenza al 100% non direttiva” e per questo ipotizza l'opportunità di strumenti che correggano in qualche modo l'inevitabile dirottamento della traiettoria.

Anche Gagliardini ribadisce che le “parole di esperti FC sicuramente pesano molto e sicuramente condizionano le scelte riproduttive della coppia che abbiamo di fronte. La nostra modalità informativa/comunicativa sicuramente comporterà particolari implicazioni psicologiche sulla coppia”.

Tutti gli interventi pervenutici concordano nel ritenere che il consulente debba possedere specifiche competenze in

ambito di FC, oltre alle indispensabili competenze genetiche e comunicative; infatti, come ben evidenzia Lucidi, “Nonostante l’enorme diffusione delle informazioni genetiche, diventa sempre più importante il ruolo di personale competente in grado di applicare quelle precauzioni di carattere bioetico, per la difesa della confidenzialità, della privacy, della valutazione della dimensione familiare della genetica, del diritto “a non sapere”, della tutela dalla discriminazione e dalle stigmatizzazioni”.

Un contributo importante alla discussione ci viene anche dalla psicologa Nobili, la quale sottolinea come l’aspetto cruciale della consulenza legata allo screening del portatore, sia “il concetto di rischio che è notoriamente uno dei più difficili da comprendere appieno e più facilmente influenzato dalle emozioni. ... Ancora più difficile è la scelta quando ci si misura con il rischio di avere un figlio affetto da una malattia che non si sa come potrà evolvere in quello specifico individuo. Sovente, in queste circostanze, le scelte maturano procedendo attraverso selezioni successive con l’esclusione progressiva dei comportamenti più dissonanti rispetto al sistema di valori e di attese della coppia. Affrontare queste tematiche ci conduce ad una riflessione sulla neutralità. Per non ledere l’autonomia di decisione degli interessati e non fuorviarli nel prendere la *loro* decisione, occorre offrire informazioni corrette ed il più complete possibili circa i fatti...occorre sviluppare la sensibilità di capire ciò che gli interlocutori chiedono al consulente piuttosto che centrare la presentazione dei fatti sul vissuto dello stesso, in senso sia positivo sia negativo. ...Riuscire ad avere un atteggiamento neutrale significa essere capaci di distinguere tra ciò che è il proprio vissuto, le proprie convinzioni, quello che si farebbe se ci si trovasse in una situazione simile e ciò che effettivamente è stato dimostrato e i protocolli collaudati di comportamento nelle situazioni cliniche. Questa saldezza dei confini tra sé e l’altro è il presupposto di quello che più si avvicina all’oggettività”.

Oltre che dalla psicologia, un prezioso contributo ci proviene dai pazienti adulti con FC, i quali, pur in linea con le affermazioni dei professionisti sanitari, suggeriscono qualcosa in più; Marina ad esempio afferma: “proporrei alla coppia la conoscenza e lo scambio di esperienze con genitori e pazienti adulti FC. Trovo infatti che nulla come il racconto *viva vox* della quotidianità – che diventa normalità - della malattia possa aiutare e sostenere una scelta tanto delicata”. L’importanza del “toccare con mano” emerge anche dalle parole di Jessica: “L’incognita della gestione dell’ignoto è il guado da superare e a mio parere, lo si supera soltanto toccando con mano la malattia. La guardo e la imparo a gestire. Il medico, purtroppo, può soltanto informare...”. A questo “purtroppo” fanno eco le parole di Marco che sottolinea l’importanza di questo ruolo del medico: “Una coppia di portatori deve essere aiutata dai medici a capire quali sono i rischi effettivi. I medici inoltre dovrebbero spiegare quali sono le aspettative di un eventuale figlio malato e fornire alla coppia tutte le informazioni sulle opzioni possibili sia in Italia che all’estero. Sarà la coppia poi che sceglierà quale via scegliere”. Jessica, in questo dialogo da me ricostruito, puntualizza che: “La scelta di portare avanti una gravidanza a rischio non trova motivazioni solo nella conoscenza ragionata ma anche nella sfera emozionale e nelle potenzialità dei futuri genitori... Prevenire la nascita degli affetti non deve significare “informare” per “non far

nascere” ma “informare” e “rendere liberi di scegliere”, “informare” per potenziare nei futuri genitori le capacità di accudimento di un figlio malato, potenziare il senso materno e paterno indipendentemente dalla malattia”.

Da queste profonde parole emerge con forza come la libertà si intrecci con la responsabilità, veicolando le coppie su molteplici itinerari che non sono mai scritti una volta per sempre. Si pensi ad esempio alla richiesta delle coppie di portatori di FC di poter accedere alla fecondazione artificiale e alla diagnosi pre-impianto degli embrioni prodotti in vitro, caso italiano recentemente approvato alla Corte europea di Strasburgo...ma questa è ancora un’altra storia.

Questa nuova rubrica termina la sua prima fase con un secondo contributo di Ermanno Baldo, che riportiamo di seguito in questo numero. Dal prossimo numero abbiamo individuato un referente per utilizzare al meglio questo spazio, che riteniamo importante, perché "...La scrittura restituisce alle persone la centralità; offre agli operatori la possibilità di avere una visione più completa dei problemi e a quanti si occupano di costruire progetti di salute pubblica di avere una visione più realistica e sensibile ai bisogni e alle potenzialità delle persone affette dai diversi tipi di malattie rare....." (www.iss.it/medi).

Storie di Lavoro e di Fibrosi Cistica

Il lavoro e la Fibrosi Cistica è tema sempre più importante sia per i pazienti che per gli operatori dei Centri. Importante fra le cose che condizionano la qualità di vita o che, al contrario, dipendono da quanto è buona la qualità di vita oggi assicurata ai Pazienti anche dal sistema delle cure disponibili. Il nostro orizzonte interpretativo non può quindi essere solo tratteggiato. Deve, se possibile, avvicinarsi a verità più personali e anche alle differenze, che cerchiamo qui di rappresentare, cifra di quei margini di libertà che sono più concretamente lo spazio di vita lasciato libero dalla malattia. Nel 2006 la Commissione Adulti della Società Italiana Fibrosi Cistica riportava a commento del questionario raccolto sul tema lavoro in Fibrosi Cistica che "Il lavoro costituisce un aspetto importante della vita di ogni individuo. La possibilità di svolgere un'attività lavorativa ha un grande peso nell'adattamento psicosociale: la mancanza di attività lavorativa infatti non influisce solo sullo stato economico, ma depriva la persona di interazioni sociali, ne limita l'indipendenza e l'autonomia." Tutto questo è certamente ancora condivisibile sul piano interpretativo generale e traspare in maniera molto chiara da alcuni dei racconti che abbiamo raccolto. Forse però questo aspetto non rappresenta compiutamente le storie di vita di tutti i pazienti, che sono anche storie di lavoro, in un orizzonte oggi ancora più difficile. Il lavoro mi pare sia vissuto spesso dai Pazienti come un regalo o una scelta a metà soprattutto per i condizionamenti della malattia, un'apertura al futuro, ma anche un'altra difficoltà da scalare, da mettere dentro giornate troppo brevi per contenere tutto: le cure, la fisioterapia, il lavoro, la vita con gli amici e gli affetti. Così la storia del lavoro con la fibrosi cistica è fatta inevitabilmente di tante storie, con il fiato che la malattia lascia, le speranze che tutti hanno a vent'anni ma anche le difficoltà di essere accettati con i propri limiti e le esigenze che una malattia cronica e invalidante pone.

Ho chiesto ad alcuni dei "nostri" ragazzi di raccontarci la loro storia di lavoro e di vita.

Ermanno Baldo

U.O. di Pediatria e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale di Rovereto (Trento)(ermannobaldo@tin.it)

Storia n° 4

Ho 24 anni e mi sono diplomato come perito informatico alle ITI. Mi immaginavo di riuscire a fare il tecnico informatico, ma ho sempre avuto preoccupazioni per la malattia e per il tempo che mi avrebbe rubato e nonostante tutte le preoccupazioni e le ansie che avevo per il lavoro, con l'aumentare delle terapie e dei problemi di salute, questa attesa del lavoro si è ridimensionata soprattutto per le difficoltà che ho incontrato a lavorare nelle ditte private. La fisioterapia e l'attività fisica che devo fare, mi prendono sempre più tempo ed energie. Mi ero iscritto da subito alle liste come invalido, ma nel frattempo mi arrivavano molte offerte da ditte private che però si tiravano indietro quando chiedevo l'orario ridotto. Ho poi vinto un concorso in un servizio pubblico e sono stato assunto. Il lavoro non lo vivo come centrale nella mia vita, piuttosto come una delle tante incombenze e per certi aspetti come una ulteriore limitazione della mia vita, a volte molto pesante, che mal concilio con tutte le cure, la fisioterapia e l'attività fisica. Il tempo è sempre molto poco anche nel fine settimana quando resta per me meno di un giorno per fare l'attività fisica come vorrei anche se mi stanca molto. Curarsi costa cinque ore al giorno, più il lavoro e i tempi di viaggio. La mia vita sociale è davvero molto ridotta.

Storia n° 5

Ho 27 anni e il diploma di scuola media inferiore. A 14 anni pensavo al lavoro come ad una occupazione che fosse una "distrazione" dal tran-tran delle terapie e della malattia. Non cercavo un lavoro particolare ma volevo che mi permettesse di fare le mie cose e quello che desideravo davvero era allenarmi per avere una notorietà utile per fare conoscere la mia malattia. Sono entrato nel mondo del lavoro con la L. 104/92 sull'invalidità con un colloquio per gli uffici pubblici. Dentro il lavoro, che ho conosciuto io, ho sofferto di più le priorità diverse che gli altri avevano, rispetto a me, nella vita e nel lavoro. Di me conoscevano poco, ma non ho mai sentito davvero una qualche solidarietà ed ho fatto molta fatica ad inserirmi. Ho sofferto di più per come io ammalato, a tempo ridotto, venivo trattato e per i lavori marginali che mi venivano affidati. Sono stato messo per un periodo a lavorare vicino ad una stampante che era particolarmente nociva per il mio respiro. Poi conciliare la malattia e il lavoro presuppone una grande organizzazione e la possibilità di avere un lavoro che piaccia e gratifichi per superare la fatica. Ho abbandonato il lavoro, ma ora vivo come un lavoro vivere la mia malattia come una sfida, per cui faccio maratone e attività sportive sfidanti.

Storia n° 6

Terminate le scuole medie inferiori ho dovuto scegliere quali scuole superiori frequentare... e qui il primo grande dilemma. Avrei tanto voluto fare il medico, anzi no per la precisione la logopedista e lavorare con ragazzi sordo muti... ebbi... questo forse non lo sapevi...

Ma non è andata proprio così... pensavo che per avere una preparazione migliore, per poter poi fare l'università breve che mi avrebbe portato ad essere logopedista forse sarebbe stato meglio fare un liceo, classico o scientifico, che avrebbero certamente aiutato meglio che una scuola tecnico professionale. Poi sono stata assalita dai dubbi: e se poi una volta terminati i cinque anni di scuola le cose fossero cambiate e non c'è l'avessi più fatta ad andare a scuola (l'università) ancora? E forse era meglio andare a lavorare? E se poi avessi fatto davvero la logopedista, avrei potuto lavorare in un ambiente probabilmente ospedaliero? A contatto con bambini, anziani.. e virus vari??

La scelta ponderata è caduta su una scuola che mi avrebbe dato un diploma spendibile subito: perito aziendale e corrispondente in lingue estere... (insomma più di un ragioniere sia dal punto di vista contabile che della conoscenza delle lingue... almeno questo!). Che lavoro poi avrei fatto? Questo diploma mi dava la possibilità di lavorare in un ufficio, sia privato che eventualmente pubblico (il pubblico/statale sarebbe stato il massimo... è a conoscenza di tutti che è un lavoro più tutelato e che anche se fai tante assenze... non è che ci guardino molto... a parte il Brunetta). E così mi sono fatta i miei 5 anni, con fatica e difficoltà, 5 anni in cui i professori erano a conoscenza del problema... semplicemente per giustificare le assenze. I prof capivano che l'impegno c'era ma che a volte le terapie rubavano troppo tempo per poter dare di più. Comunque mi sono diplomata discretamente! E mai né bocciata né rimandata... ma che fatica! Si è aperto poi il grande mondo del lavoro... eccomi lì buttata in mezzo al mondo a farmi una vita. Ho fatto di tutto, non è facile oggi trovare lavoro ma nemmeno 18 anni fa... quando io ho cominciato a cercarlo. Dalle pulizie, alla commessa, alla cameriera... ho fatto di tutto. Avevo la speranza che essendo iscritta alle liste speciali qualcosa si muovesse. Ma speranza letteralmente vana, niente di niente si muoveva. Nel 1998, alla bellezza di 23 anni, una cara amica che lavorava presso una multinazionale americana mi dice che avevano bisogno, per questioni "burocratiche", di assumere un invalido, il famoso invalido ogni 32 persone... e lì scatta la chiamata nominativa! Il 30 settembre (un giovedì) faccio il colloquio e porto il curriculum vitae. Il 1° ottobre '98 sono assunta a tempo indeterminato!... operaia in linea di montaggio... Mi sono messa a piangere fuori dall'azienda!!! Non era quello che volevo fare, non era quello per cui avevo studiato, era una partenza, era un posto di lavoro tanto aspettato, era il trampolino per uno stipendio che mi avrebbe dato indipendenza economica, possibilità di realizzare piccoli grandi sogni e piangendo (felice per il lavoro FISSO e triste per tanti sogni andati in fumo...) mi sono detta che non avrei fatto l'operaia a vita! Ma da qualche parte si doveva pur iniziare... (con tutto rispetto per gli operai per carità...). Dopo 2 anni sono passata al centralino e dopo 1 anno alla segreteria della direzione generale, da lì definitivamente all'ufficio acquisti dove utilizzo le conoscenze della scuola che ho fatto (ragioneria e le lingue giornalmente!) Ribadisco che non è ciò che sognavo di fare ma è uno stipendio sicuro e che mi permette di vivere... e vivere non è dentro quelle 4 mura dell'ufficio. Oggi quindi lavoro 6 ore al giorno, utilizzo la legge 104 con la scelta di stare a casa 2 ore al gg invece di 3 gg al mese. Tanto per i day hospital presento il certificato. So di certi "colleghi di viaggio", che per nascondere i day hospital, prendono la 104 - 3 gg al mese per usare quella nei giorni delle visite e non dover portare il certificato intestato del centro fibrosi cistica. Mi chiedo il senso della cosa... ma non siamo tutti uguali!

Un disagio però lo vivo... lavoro come gli altri, mi impegno forse più di altri perché in 6 ore devo DIMOSTRARE che faccio quanto gli altri, tutti sanno del mio problema, ma mi trattano (come io ho sempre chiesto di fare) come tutti gli altri per cui quando ci sono devo rendere! Quando non ci sono... le colleghe faranno la mia parte. Ma fare 6 ore e rendere per 8... è dura! Ed in più tra day hospital e metti qualche ciclo di antibiotico... mi sento sempre "inferiore" agli altri. Sarà il mio carattere o sarà la determinazione per cui devo dimostrare di essere alla pari o "più" degli altri? Che ne so... mi sa che solo uno psicologo potrebbe rispondermi. E questo mio sentirmi "in difetto... in dovere di... in debito con le colleghe che chiudono ogni buco che lascio..." non mi permette di chiedere gli aumenti, gli scatti di anzianità, i passaggi di livello che gli altri chiedono sfacciatamente ed a volte ottengono, mentre io non mi faccio nemmeno avanti...

Quest'anno dopo 10 anni di lavoro, proprio dal mese di marzo, ho ottenuto il 5° livello... cosa che altri hanno ottenuto dopo 4 anni... ho un buon rapporto con il mio capo settore il quale ha intercesso per me. Forse era ora, certo, ma se io anche stavolta tacevo... l'avrei ottenuto??? Chissà. Oggi vivo il lavoro bene, come un luogo che comunque mi dà soddisfazione (anche se non è ciò che volevo fare) ma avere le competenze che ho e vedere che i colleghi si fidano e mi chiedono per risolvere "problemi lavorativi" mi rende comunque soddisfazione, sono felice di non avere un lavoro "da disabile", non so se mi spiego. La fc, come ben sappiamo, non intacca le facoltà mentali per cui essere trattati da "invalidi" non è ciò che vogliamo. Certo devo dire che la mia situazione di salute mi agevola tantissimo perché io oggettivamente non posso dire di stare male... dai guardiamoci in faccia, io "sono quasi sana" o questo comunque è ciò che mi sento... tanto è vero che mi sono buttata anche in politica! Avevo poco da fare a casa nei pomeriggi... sai dopo la fisioterapia mi annoiavo... dai scherzo, però perché no, perché non fare qualcos'altro che mi potesse dare soddisfazione ed un po' di stima?? Forse mi rendo conto che ciò che cerco è soddisfazione e riconoscimenti, si forse quel dimostrare che valgo come e forse più di altri... Mamma mia che presuntuosa. Sì lo so, hai ragione... ma forse è proprio così! Oggi i miei colleghi come ti dicevo (dai paritari ai superiori) sanno tutto, mi messaggiano quando sono a casa per sapere come sto e mi chiamano per farmi forza... questa è una soddisfazione, mi amano per quello che sono, il mondo del lavoro non è certo "la mia vita", anzi, la vita è fuori di lì, è fuori che mi aspetta... ma il lavoro... permette di viverla!! (i soldi non danno la felicità ma danno una bella spinta si dice dalle nostre parti...) **Ci è concessa solo una vita, soddisfatti o no, ma non rimborsano mai!**



"Effectiveness" dei farmaci in Fibrosi Cistica: Uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (Ibuprofene)

L'inizio dell'uso di un determinato farmaco in pazienti affetti da una patologia avviene dopo che trial clinici ne hanno dimostrato efficacia e sicurezza. Il limite dei trial, per quanto ben condotti, è rappresentato dal fatto che l'uso del farmaco è limitato a un determinato setting e a un numero ristretto di pazienti, con determinate caratteristiche. Quando usato su larga scala il farmaco potrebbe avere effetti diversi (positivi o negativi rispetto a quanto dimostrato nei trial), e diversi potrebbero essere gli effetti avversi registrati in termini di tipologia e frequenza.

Gli studi di fase IV o post-marketing sono degli studi longitudinali prospettici con cui si va a indagare proprio tali aspetti, dando risposta alle domande: l'efficacia dimostrata dal farmaco nei trial clinici è riproducibile nella pratica clinica quando l'uso viene fatto su larga scala (questo è il significato del termine "effectiveness")? Quali effetti avversi comporta e ha comportato l'uso del farmaco in un determinato periodo di tempo e con quale incidenza si sono manifestati?

Gli studi post-marketing finora condotti su farmaci utilizzati in fibrosi cistica (FC) sono molto pochi, per tutta una serie di motivi citati in articoli di numeri precedenti di Orizzonti FC (facilmente intuibili) e la volontà di realizzarli non è certo aumentata col tempo. Pertanto per le suddette valutazioni si è fatto finora riferimento a studi osservazionali retrospettivi basati sui dati dei registri, che contengono dati di migliaia di pazienti.

Un esempio è rappresentato dalla valutazione di efficacia e sicurezza dell'ibuprofene ad alte dosi (unico farmaco anti-infiammatorio non steroideo studiato in FC) basata su dati del registro nordamericano (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry), pubblicata nel 2007 (1). Nello studio è stato preso in considerazione il periodo che va dal 1996 al 2002. Sono stati inclusi nella valutazione pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni, con malattia di grado lieve ($FEV_1 > 60\%$), trattati per almeno 2 anni consecutivi con ibuprofene ad alte dosi. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti infettati da Burkholderia Cepacia e quelli trapiantati relativamente al periodo post-trapianto. Per quanto riguarda le caratteristiche di base i due gruppi non presentavano differenze relative ai valori medi di FEV_1 e peso. I trattati presentavano un'età media più alta, una maggior percentuale di femmine e di pazienti infettati da Pseudomonas aeruginosa, più ospedalizzazioni e visite nell'anno precedente, una maggiore percentuale di trattamenti con tobramicina e dornase alfa per aerosol, una minore percentuale di assicurazioni. È stata valutata l'entità della deflessione dei valori di FEV_1 in un periodo di 2 anni e il confronto è stato fatto con pazienti di simile età e grado di malattia non trattati per almeno 2 anni consecutivi nel periodo

1996-2002. L'analisi è stata ristretta a questi sottogruppi di pazienti poiché sono quelli in cui i trial precedenti avevano dimostrato l'efficacia del farmaco. L'analisi statistica, multivariata, è stata aggiustata considerando le suddette caratteristiche basali che possono avere influenza sul declino del FEV_1 nel tempo. Anche il centro FC di appartenenza è stato incluso nell'analisi. I due gruppi sono stati confrontati anche relativamente all'incidenza di effetti avversi.

Nel periodo 1996-2002 l'ibuprofene è stato utilizzato complessivamente nell'11% dei pazienti (1.936 su un totale di 17.175 pazienti registrati). Considerando la fascia di età 6-17 anni e i pazienti con $FEV_1 > 60\%$ (totale di 10.325) 411 pazienti (4%) hanno iniziato e proseguito la terapia con ibuprofene, 954 pazienti (9.2%) hanno iniziato la terapia e l'hanno sospesa dopo almeno 2 anni di trattamento. Questi pazienti rappresentano i casi, i rimanenti pazienti (8.960, pari all'86.8%) rappresentano i controlli.

I pazienti trattati con ibuprofene rispetto ai controlli hanno presentato una riduzione del 29% del declino del FEV_1 ($P < 0.001$), partendo da valori basali sovrapponibili prima dell'avvio della terapia. Per quanto riguarda gli effetti avversi i pazienti trattati hanno presentato più episodi di sanguinamento gastrointestinale con necessità di ospedalizzazione, ma l'incidenza è stata molto bassa in entrambi i gruppi (0.37% vs. 0.14%; rischio relativo 2.72). Questo dato è rassicurante circa i timori di emorragie digestive indotte dall'ibuprofene, a maggior ragione per il fatto che nessun decesso o sequela grave è stata descritta. Nessuna differenza significativa fra i 2 gruppi si è registrata circa l'incidenza di ulcere peptiche e insufficienza renale.

È stata fatta anche un'analisi suddividendo i pazienti trattati in due gruppi: pazienti che hanno assunto ibuprofene in maniera continuativa durante il periodo di osservazione e quelli che l'hanno sospeso dopo un utilizzo per più di un anno. Questi ultimi presentavano di base, rispetto ai primi, un'età media più avanzata, più bassi valori basali di FEV_1 e di percentile del peso, più ospedalizzazioni nell'anno precedente, più alta percentuale di trattamento con dornase alfa. Quanto detto potrebbe essere conseguenza della tendenza dei medici a sospendere la terapia con ibuprofene nei pazienti con un decorso meno favorevole. L'analisi multivariata ha mostrato che i pazienti trattati in maniera continuativa, confrontati con i non trattati, presentavano un minore declino dei valori di FEV_1 (riduzione del 30% della deflessione) rispetto a quelli trattati con successiva sospensione della terapia.

Gli studi da registro hanno dei limiti rispetto a un vero e proprio studio post-marketing prospettico: non si hanno informazioni circa il numero dei mesi in cui i pazienti hanno

assunto il farmaco, se il dosaggio è stato modificato nel corso della terapia, se la terapia è stata assunta quotidianamente o ci sono state saltuarie interruzioni (aderenza), possibilità di errori nei dati trascritti nel registro, potenziali bias di selezione dei pazienti. Per quanto riguarda gli effetti avversi lo studio da registro può non identificare effetti avversi di entità lieve o lieve-moderata che possono non essere stati registrati su database (es. dolori addominali, lievi sanguinamenti gastrointestinali non richiedenti ospedalizzazione, aumento della creatinemia senza evoluzione in insufficienza renale etc.).

Tali risultati, nonostante i suddetti limiti dello studio, presi in considerazione nella discussione, inducono gli autori a concludere che gli apparenti benefici della terapia con ibuprofene sulla funzionalità respiratoria superano i rischi, bassi, di effetti avversi (1, 4). Tali risultati vengono ribaditi dalla Cochrane pubblicata nel 2007 (5), che mette in evidenza il possibile ruolo benefico dell'ibuprofene nei pazienti FC di 6-17 anni di età con malattia di grado lieve, che rappresentano la categoria di pazienti in cui può essere preso in considerazione o raccomandato l'uso. I potenziali benefici sul decorso della malattia polmonare vengono anche ribaditi da Konstan in una review pubblicata un anno dopo (4), in cui si mette in evidenza che sebbene l'uso del farmaco non è stato fatto per un periodo tanto lungo da poterne valutare l'impatto sulla sopravvivenza, è interessante notare che dopo 17 anni dopo il primo trial (3) la percentuale di sopravvivenza è stata più alta nei pazienti trattati con ibuprofene (81%) rispetto ai non trattati (70%).

Nonostante questi dati l'uso dell'ibuprofene, come mette in evidenza lo stesso Konstan (4) dopo analisi di survey in USA e Regno Unito, è stato sempre scarso (< 5-10% dei pazienti FC). I principali motivi che vengono riportati per giustificare il non utilizzo sono: la necessità di ulteriori dati sulla reale effectiveness, il timore di effetti avversi (soprattutto sanguinamenti gastrointestinali e nefrotossicità), la necessità

di adattare la dose per ogni singolo paziente attraverso valutazioni farmacocinetiche. In effetti, tanti sono gli aspetti da chiarire: reale efficacia nei pazienti di 6-17 anni con malattia di grado lieve, efficacia in altre fasce d'età e soprattutto in caso di malattia di grado moderato-severo, efficacia in termini di riduzione a più lungo termine della mortalità, quali dosaggi sono più efficaci, impatto sul decorso della malattia di terapie anti-infiammatorie utilizzate precocemente, reale rischio di effetti avversi (sia gravi che lievi-moderati), altri potenziali benefici (segnalato miglioramento della clearance muco-ciliare e, su colture cellulari, aumento dell'attività della proteina CFTR e del gene CFTR con mutazione $\Delta F508$).

G. Vieni

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

Riferimenti bibliografici

1. Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, et al. Clinical use of ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1084-1089
2. Lands LC, Milner R, Cantin AM, et al. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr* 2007; 151:249-254
3. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332:848-854
4. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008; 14:567-573
5. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD001505



Perchè occuparsi di sessualità in Fibrosi Cistica

Negli ultimi decenni l'epidemiologia della fibrosi cistica (FC) è cambiata: la condizione di malato in età giovane-adulta è vissuta in condizioni di salute migliori tali per cui la progettualità nei confronti delle relazioni interpersonali e dell'inserimento nel sociale hanno acquisito nuovo significato. L'incontro "con l'altro", la vita di relazione e la pianificazione familiare hanno assunto rilevanza reale e tangibile. Per tale ragione, nei modelli di cura più attuali ed orientati al perseguimento di una buona qualità di vita, emerge sempre più l'importanza della 'presa in carico' globale della persona e dei suoi bisogni. La sessualità rappresenta una parte fondamentale della vita di ciascun individuo, indipendentemente dall'età, stato di salute o abilità fisica: evoluzione, cambiamenti e complessità ne rappresentano le caratteristiche.

La FC è un patologia cronica, altamente intrusiva nel quotidiano sia per il carico delle cure sia per il coinvolgimento di molteplici organi. La malattia ha un impatto notevole su numerosi aspetti del malato come "persona", in particolare per la compromissione della fertilità e per la trasmissione genetica della patologia. Parlare di sessualità è difficile: lo è all'interno della famiglia tanto quanto con l'equipe curante. I sentimenti di imbarazzo, i limiti di tempo e di esperienza, il non riuscire ad individuare il momento giusto o la situazione adeguata, l'emergenza di altri aspetti della malattia rendono difficile il compito. Parlare di sessualità non significa solo considerare eventuali fattori di rischio o gestire problematiche contingenti, ma "per chi è curato" sentire giustamente considerata oltre alla malattia, la propria persona ed eventualmente il proprio percorso di coppia, e "per chi cura" non limitarsi alla condizione patologica.

Occorre sapere fornire informazioni adeguate, sostenere e guidare alla possibilità di una vita relazionale, sessuale e riproduttiva soddisfacente, prevedendo, sostenendo, e spesso anticipando, le necessità e i dubbi della persona e della famiglia per quanto riguarda tali problemi. L'argomento va affrontato iniziando ad impostare colloqui *ad hoc* nell'adolescenza, ovvero nell'epoca di formazione dell'identità di giovane adulto, personalizzando l'approccio secondo spazi, modi e tempi adeguati. E' indispensabile favorire e promuovere il benessere psicologico e sessuale lungo tutto l'arco della vita e della malattia, offrendo un aiuto concreto alla soluzione degli eventuali problemi, proprio perché le indicazioni alla prevenzione e le informazioni sullo stato di salute orientino a scelte consapevoli e al sostegno nei momenti di difficoltà.

Il tema della sessualità in FC è strettamente intrecciato con quello della fertilità e presenta aspetti molto differenti nei due sessi: diviene necessità, dunque, fornire indicazioni individualizzate e in un contesto di counselling adeguato. Parlare di salute sessuale significa, infatti, accogliere le domande, informare sugli eventuali rischi ed educare alla prevenzione utilizzando lo stesso approccio che si utilizza in soggetti coetanei non affetti da patologia cronica.

Per l'importanza di tali aspetti, nell'ambito dei lavori della Commissione Adulti della SIFC ed in collaborazione con la Dr. Graziella Borgo della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica e con il ginecologo Prof. Pasquale Amantea, si è ritenuto opportuno redigere un breve *vademecum* su "La sessualità in FC". Lo scritto rappresenta uno strumento di consultazione oltre che un'occasione di dialogo per "rompere il ghiaccio" e contribuire a far emergere questioni importanti per ogni persona. Il documento è consultabile sul sito della Società Italiana Fibrosi Cistica e in distribuzione nei Centri grazie al supporto della Chiesi.

Dr.ssa Barbara Messori*, Dr.ssa Alessia Grande**

Commissione Adulti SIFC

* Centro Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica dell'Adulto - Piemonte e Valle d'Aosta, UO Malattie Apparato Respiratorio – Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO).

** SS Psicosomatica - Centro Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica dell'Adulto - Piemonte e Valle d'Aosta, AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO).

a cura di: D. Salvatore



PUT YOURSELF IN SOMEONE ELSE'S SHOES, è la frase che usano gli anglo – sassoni per intendere la necessità di porsi nei panni del prossimo per capirne il punto di vista. Per qualsiasi operatore del mondo FC è importante sapere cosa pensano i pazienti ed i loro cari di questo mondo di cui essi sono i veri protagonisti.

<http://www.cysticfibrosis.com>

Sito di CF community, che ospita numerosi forum, blogs, una newsletter ed un piccolo numero di video (dal nome “cftube”). Ma anche rubriche (ricette ipercaloriche per tutti i gusti), spiegazioni per i bambini, consigli di fitness, una utility di ricerca dei trials clinici e ancora altro . . .



<http://www.cfvoice.com>

Sito che si autodefinisce “An online community for people of all ages living with cystic fibrosis. A place for motivation, inspiration and connection to the CF community.” Molto interessante la differenziazione dei contenuti per fasce di età ben definite.



<http://www.cysticlife.org>

Anche qui c'è una auto definizione: "CysticLife.org is a social network just for the cystic fibrosis community. This positive, uplifting web site is the central location for the CF community to share tips, questions, ideas, experiences and encouragement. Members (richiede un'iscrizione gratuita) can maintain a profile, post blogs, ask and answer questions, directly contact one another, and search for others within the community by location, relation to CF, age and gender"



<http://www.patientslikeme.com/conditions/129-cystic-fibrosis>

Questo sito invita persone con diversi tipi di patologia a condividere le proprie esperienze: naturalmente c'è anche la FC.





L'Arte e il cervello: intersezioni e cortocircuiti nel rinascimento

«Mi arrestarono, con benevola luce,
resa dolce dalle divine palpebre
semichiusi, e in apparenza senza visione
delle cose esterne – non mi vedevano,
ma raggiavano in vuoto splendore,
come mite luna che conforta chi non la vede,
che non sa quali sguardi sono
a lei rivolti. Quasi avessi trovato
un grano d'oro sul fianco del monte,
e in spasimi avidi forzassi gli occhi
a frugare le tetre viscere ricche d'oro,
così guardando la fronte della mesta Moneta,
ardevo di vedere cosa il cavo cervello
custodisse in grembo: quale alta tragedia
nelle segrete oscure stanze del suo cranio
si recitasse, che così tetro tormento dava
alle gelide labbra, e riempisse di tale luce
gli occhi planetari; e toccasse la voce
con tale dolore. «Ombra di Memoria!»
io gridai. Gettandomi adorante ai suoi piedi,
«Per le tenebre attorno alla tua caduta casa,
per quest'ultimo tempio, per l'età dell'oro,
per il grande Apollo, caro figlio che nutristi,
e per te stessa, desolata dea,
pallida Omega d'una spenta razza,
che io contempi, come tu dicesti,
ciò che nel tuo cranio è in gran fermento.»

Siamo ne *La caduta di Iperione* di John Keats (*Iperione, La caduta di Iperione*, Milano, Rizzoli, 1998, vv. 265-289) che il Poeta scrisse nell'estate del 1819 sull'isola di Wight, cercando di spingere quei toni miltoniani che avevano caratterizzato il precedente *Iperione*, peraltro interrotto. Il Poeta incontra e invoca Moneta, la Memnosine dea della memoria e madre delle Muse, e l'Omega, l'ultima dei Titani sopravvissuta alla guerra con gli dei dell'Olimpo, avvenuta in un tempo ormai considerato remoto.

Il *cavo cervello* è un riferimento ai ventricoli cerebrali presenti all'interno del cervello. Può sembrare fuori luogo in un'opera letteraria che parla di déi e titani, ma del resto a Keats questa conoscenza derivava dai suoi studi fatti in medicina, visto che nel 1811 fu apprendista come medico e farmacista e nel 1816 ottiene il diploma inerente presso il Guy's Hospital di Londra. L'associazione dell'anima ai ventricoli è un'idea propugnata per molti secoli e, del resto, come vedremo, alcuni artisti rinascimentali hanno voluto rappresentare nelle loro opere il cervello nelle sue differenti parti.

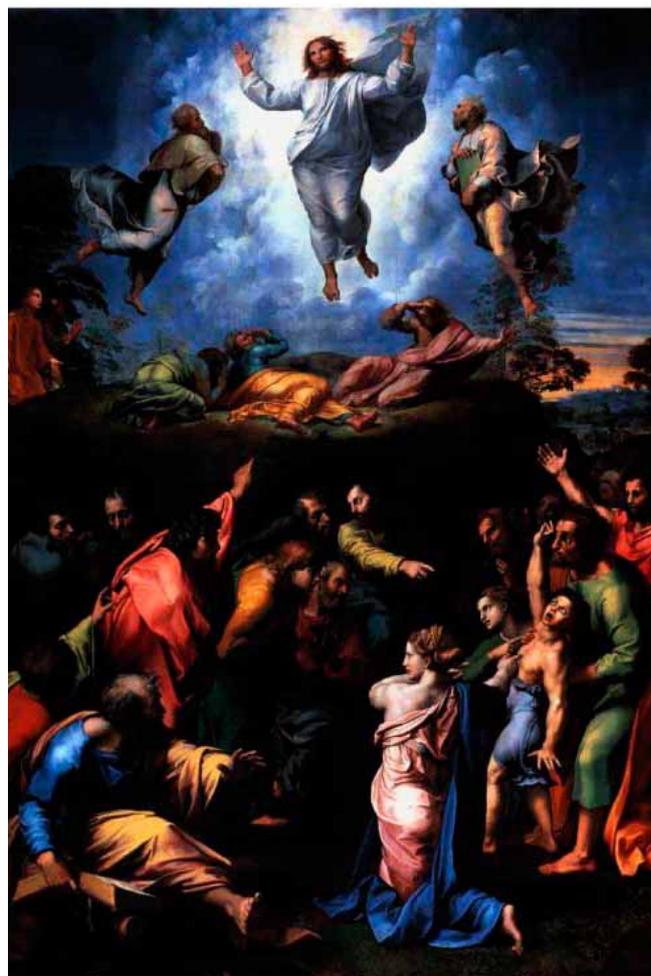
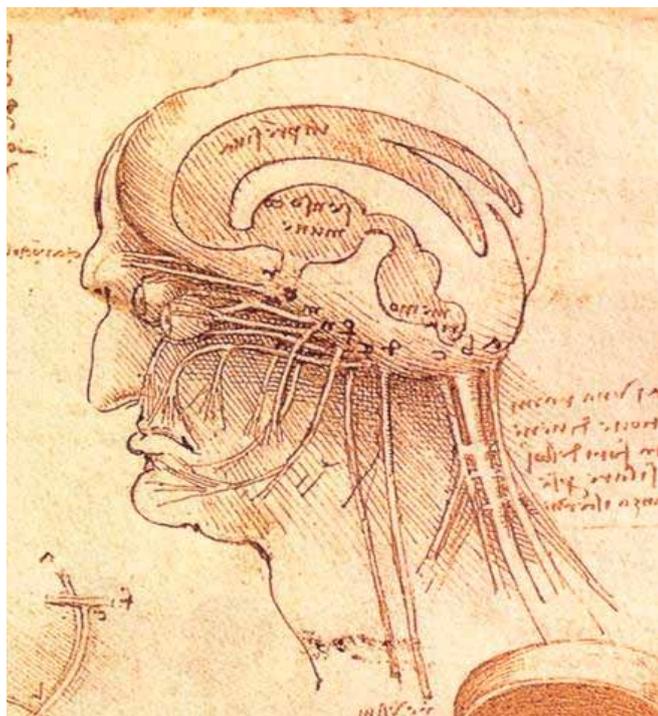
Durante l'impero romano, l'anatomista Galeno, dissezionò numerosi cervelli di pecore. Attraverso l'osservazione delle differenze di struttura e sostanza fra encefalo e cervelletto, concluse che il primo, essendo più tenero, dovesse essere il contenitore delle sensazioni, mentre il secondo, essendo più denso, dovesse controllare i muscoli. Nonostante i presupposti fossero sbagliati, le conclusioni di Galeno erano vicine alla realtà. Galeno, inoltre, scoprì che il cervello è cavo a causa della presenza di ventricoli che sono riempiti di un liquido (liquido cefalorachidiano o liquor). Questa caratteristica del cervello, lo portò a ritenere valida la teoria, fino ad allora dominante, secondo la quale il cervello funzionava tramite il movimento e il bilanciamento di quattro fluidi (detti umori).

Agli albori della medicina, intesa nel senso moderno, l'Anatomia era ancora una serva ancillare. Leonardo da Vinci pianificò nel 1489 un atlante anatomico degli stadi dello sviluppo dell'uomo dal grembo materno alla tomba, benché questa opera non fu mai completamente realizzata. Comunque, le sue osservazioni iniziali verso la fine degli anni 80 del 1400 si esplicarono in una serie di disegni del cranio, che superarono tutte le precedenti. Benché egli desse importanza all'esperienza, Leonardo conservò una visione tradizionale della funzione del cervello, attribuendo l'attività della mente ai *tre ventricoli cerebrali* i quali governavano rispettivamente la sensazione, l'intelletto e la memoria (Cfr. P. Roy, *The Greatest Benefit to Mankind. A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present*, London, Harper Collins Publishers, 1997, p. 177). Tale idea si trova raffigurata in una tavola che fa parte del verso del cosiddetto Foglio Weimar (1506-1508 circa). All'interno dei tre ventricoli c'è scritto: "imprensiva", "senso comune", "memoria" (da C. Pedretti, *Il tempio dell'anima. L'anatomia di Leonardo da Vinci fra Mondino*

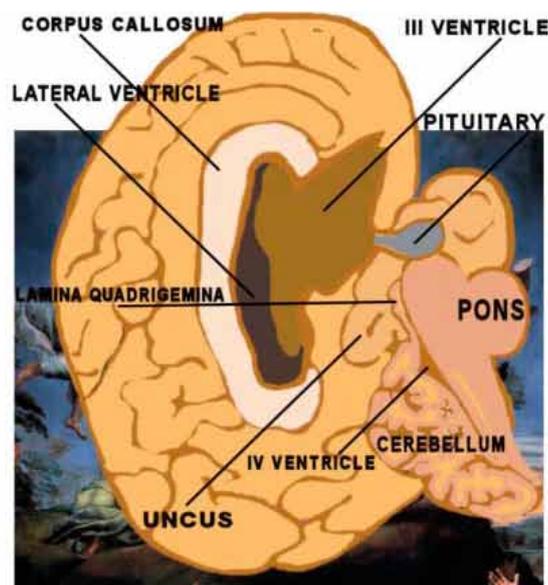
e Berengario, Cartei & Bianchi Edizioni, Foligno, 2007, pp. 163-167). La terminologia deriva a Leonardo da una metafora politica: «se il *sensus commune-anima* è identificato con il vertice di un ordinamento politico, la *memoria* viene a coincidere con l'insieme delle riserve e provviste [...], nel senso anche di luogo fisico (magazzino o deposito di rifornimenti), nel quale questi materiali, destinati al consumo della città-stato (e non solo del suo esercito) ricevono collocazione; la *imprensiva*, d'altro canto, è rappresentata come *referendaria* dell'anima [...], ovvero deputata a recepire gli stimoli sensoriali esterni che il *sensus commune* elaborerà – e, dunque, a far da tramite tra quest'ultimo e il resto del corpo e tra l'intero organismo e il mondo esterno – trovando, così, esatta corrispondenza, all'interno della metafora politica corporea, con la funzione *referendaria*, di fatto esercitata da chi deve mediare tra il sovrano e il suo Stato, da una parte, e quest'ultimo e le altre comunità politiche, dall'altro» (M. Versiero, *Per un lessico politico di Leonardo da Vinci. I. La metafora organologica della città come 'corpo politico'*, in Bruniana & Campanelliana, Anno XIII, 2007/2, Roma-Pisa, Fabrizio Serra Editore, p.552).

Galeno aveva già «tentato di differenziare i nervi sensoriali e i nervi motori in base alla loro consistenza fisica, rendendosi conto che quelli soffici sono quelli che hanno origine dalla parte più morbida del cervello, cioè quella anteriore, per cui il centro sensorio, o *sensus communis*, veniva ad essere localizzato nei lobi frontali, sede delle facoltà immaginative dove concorrono tutte le sensazioni. I nervi motori, invece, hanno origine dalla parte posteriore del cervello, il *cerebellum*, che è più consistente e che, come centrale di controllo, si fa sede della volontà e della memoria. I centri funzionali venivano quindi localizzati negli stessi ventricoli del cervello secondo varie disposizioni che al tempo di Alberto Magno (1206-1280) tenevano conto anche dell'apporto degli studiosi arabi, per es. al-Ghazali (1053-1111). Si era così fatta strada la persuasione che il ventricolo anteriore fosse per il *sensus communis* col quale associare la *fantasia* e la *imaginatio*, quello del mezzo per la *cogitatio* e quindi l'*estimatio* o giudizio, e il terzo per la *memoria* e come centrale di controllo dei moti volontari» (C. Pedretti, op. cit. p. 63).

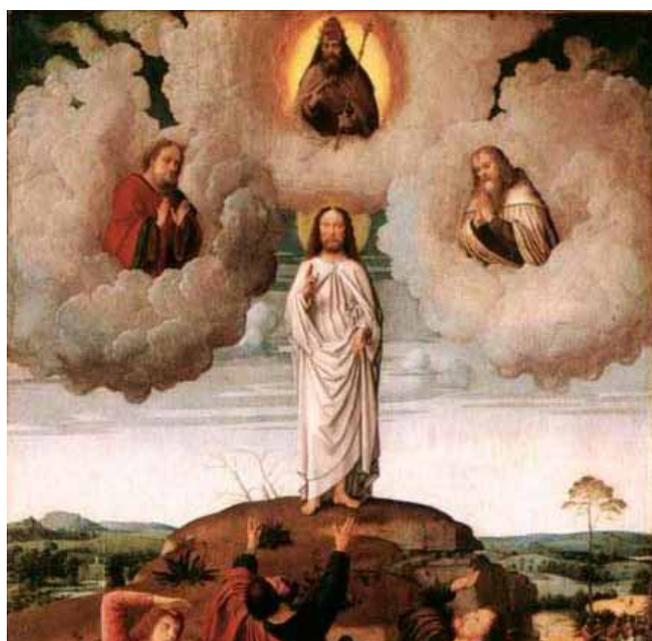
Leonardo, artista rinascimentale, è un simbolo della temperie artistica e scientifica del mondo che usciva dalle piaghe stagnanti del Medioevo attraverso l'Umanesimo. Altri artisti hanno voluto dare un segnale di ripresa delle conoscenze scientifiche. Si veda la “Trasfigurazione” di Raffaello Sanzio, commissionatagli dal cardinal Giulio de' Medici (cugino dell'allora pontefice Leone X), rimasta incompiuta nel 1520 alla morte dell'artista, e completata nella parte inferiore da Giulio Romano. Il Vasari così scrive a proposito di quest'opera: «... Cristo; il quale, vestito di color di neve et aprendo le braccia, con alzare la testa a 'l Padre, pare che mostri la essenza della deità di tutte tre le Persone unitamente ristrette nella perfezione della arte di Raffaello» (*Le Vite de' più eccellenti architetti, pittori, et scultori italiani, da Cimabue, insino a' tempi nostri*, Torino, Giulio Einaudi editore, 1986 e 1991, vol. II, p. 638). Il dipinto combina due episodi separati narrati nel Vangelo di Matteo: in alto la trasfigurazione del Cristo sul Monte Tabor con gli apostoli Pietro, Giovanni e Giacomo prostrati per la sfolgorante manifestazione divina di Gesù, affiancato dalle manifestazioni di Mosè ed Elia, e in basso i restanti apostoli che si incontrano con il fanciullo ossesso, che sarà miracolosamente guarito da Gesù al ritorno dal Monte Tabor. È significativo ricordare che: «Alcuni studiosi hanno ravvisato nell'episodio della guarigione del fanciullo un riferimento alla metafora di “Cristo medico”, che trovò ampia diffusione durante il pontificato di Leone X come omaggio al papa – un Medici – che, fin dalla sua elezione, si era presentato come “medico delle piaghe della Cristianità”» (P. De Vecchi, *Raffaello. La Trasfigurazione*, Milano, Silvana Editoriale, p. 25, 2003).



Il Cristo appare circondato da una nube circolare o sferica, all'interno della quale sono inserite le figure principali. Tutto il dipinto sembra seguire un ordine geometrico. Eppure, la nube circolare non è completamente simmetrica, presentando un'indentatura nella parte destra. Seguendo il contorno della nube, ciò che sembra una nube assume una forma particolare. Il pannello destro della Figura 2 (da A. Paluzzi, A. Belli, P. Bain, L. Viva, *Brain 'imaging' in the Renaissance*, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2007, vol. 100, pp 540-543) mostra l'aspetto lungo la linea mediana dell'emisfero destro in un encefalo sezionato lungo il suo piano sagittale. L'intaccatura nella nube sul lato destro del Cristo rappresenta la fessura di Silvio la quale divide il lobo temporale da quello frontale. La parte interna del lobo temporale sporge tra le figure di Gesù e di Elia, rappresentando l'uncus. La silhouette di Elia mostra una notevole rassomiglianza con il midollo allungato: la parte svolazzante del suo abito è molto simile al ponte di Varolio, mentre sotto e intorno al suo braccio sinistro la veste forma i tubercoli inferiore e superiore della lamina quadrigemina. Il lato sinistro del suo mantello continua in basso a formare il contorno dell'acquedotto di Silvio e del IV ventricolo (incidentalmente i nomi anatomici della parete posteriore di queste due strutture sono vela superiore ed inferiore midollare). La gamba sinistra di Elia continua nel bulbo e il midollo spinale. Il contorno di Gesù segue il bordo esterno del ventricolo laterale lungo il corpo calloso, e la sua veste sulla destra prende la forma del III ventricolo. «Attraverso lo Spirito Santo, raffigurato nel cervello, il Cristo guarisce il bambino ossesso. Egli gli restituisce la sua anima, e con essa la ragione» (A. Paluzzi et al., op. cit. p. 541).



Un altro esempio di come gli artisti hanno voluto raffigurare delle strutture cerebrali nelle loro opere ci è dato dalla "Trasfigurazione di Cristo" di Gerard David (pittore olandese nato il 1460 e morto il 1523), la quale può raffigurare una sezione coronale del cervello. Nella "Trasfigurazione" di David troviamo di nuovo il concetto dei ventricoli come sede dell'anima. Dio è rappresentato nel terzo ventricolo, con Elia e Mosè nei corni temporali dei ventricoli laterali. Cristo, collegamento tra la Parola di Dio e l'uomo, avrebbe il ruolo di midollo allungato, e quindi trasportando i messaggi dal cervello superiore agli arti ed agli organi (la figura è tratta da A. Paluzzi et al., op. cit. pp. 541-542).



Si tratta di un trittico conservato a Bruges e nei pannelli laterali (qui non mostrati) sono raffigurati un gruppo di uomini nel pannello di sinistra, un gruppo di donne in quello di destra, tutti con abiti uguali, con molta probabilità i committenti dell'opera. L'abbigliamento delle figure (abiti scuri e colletti bianchi) lascia pensare che siano dei dottori, forse in medicina (Dott.ssa Roberta Presenza, comunicazione personale). Benché sia noto poco circa la vita di questo pittore fiammingo, si sa che il nobile genovese Vincenzo Sauli gli commissionò un polittico per il monastero benedettino della Cervara (tra S. Margherita Ligure e Portofino) intorno al 1506 ed è stato ipotizzato che egli visitò la Liguria e la Lombardia. Dal XVI secolo in poi sarà una consuetudine che gli artisti del nord Europa completino la loro formazione visitando l'Italia, in quel periodo storico un "centro" culturale in cui gli artisti vissero a stretto contatto con gli intellettuali del neoplatonismo, tra cui Pico della Mirandola e Marsilio Ficino. Gli umanisti e quindi gli intellettuali del Rinascimento sono tesi a rivalutare, com'è noto, la figura dell'uomo nel contesto storico, culturale e millenaristico. L'universo di

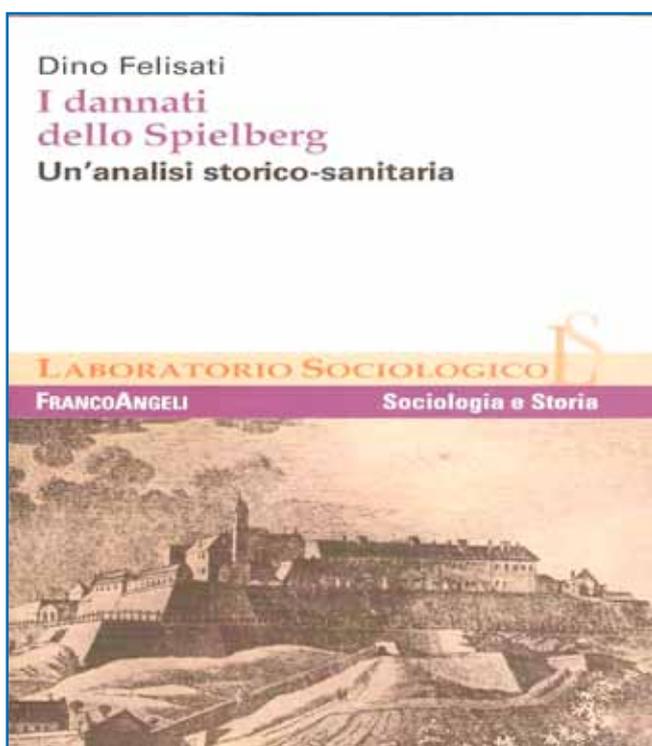
Ficino [...] è un tutto gerarchicamente ordinato, da Dio – in cui tutte le perfezioni si uniscono – all'infima materia informe: fra questi due estremi [...] vi è l'anima umana che «proprio per la sua natura [...] unisce e ricapitola in sé tutte le proprietà degli ordini a lei inferiori [...] e di quelli superiori [...] In tal modo l'anima dell'uomo divine il vero "nodo" (*copula mundi*) dell'universo» (F. Adorno, T. Gregory, V. Verra, Manuale di storia della filosofia, Gius. Laterza & Figli, Bari, 2006, vol. 2, p. 9). L'universo è contemplato in quattro emanazioni dell'Uno, che, oltre a Dio, comprendono la mente, l'anima e la natura. L'intelletto (ma anche l'amore, se non di più) è il mezzo per il raggiungimento dell'unità con la Divinità: l'uomo è al centro dell'universo, ed è l'uomo cristologico, in questa piena sintesi di filosofia e religione.

Massimo Conese

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



Recensione e intervista all'Autore a cura di E. Baldo



Storia politica e storia della medicina si intrecciano in questo lavoro che, come riferisce l'autore Dino Felisati, è stato reso possibile dall'arrivo all'Archivio di Stato di Rovigo dei documenti originali, conservati nella città di Brunn, sulle vicende dei Carbonari italiani che scontarono nel carcere dello Spielberg le loro condanne. Fra loro pochi nomi sono ancora noti al grande pubblico. Silvio Pellico per i suoi scritti e in particolare per "Le mie prigioni", e Maroncelli per la descrizione dell'amputazione della gamba, eseguita senza anestesia sul tavolaccio del carcere, che fino ad anni recenti era forse l'unico frammento ancora letto a scuola. Questa ricerca rievoca così "l'infanzia del Risorgimento Italiano" e i primi passi della Carboneria all'inizio dell'800 fra la Lombardia e il Veneto. Le storie di quegli uomini, le loro sofferenze, la ricostruzione della vita in carcere, le morti e le invalidità, che si accompagnarono al regime di carcere duro in fortezza, sono state motivo di indagine con l'angolo visuale e la formazione del medico. Un'analisi meticolosa dei documenti, degli scritti e delle testimonianze lasciate da alcuni dei carcerati.

Dino Felisati è stato primario all'ospedale di Merate e poi al Bassini di Milano. Clinico, ricercatore e insegnante ha pubblicato oltre cento lavori e libri fra cui: "I cento anni

dell'ORL italiana" – Ed. Giunti, 1992 e "In principio era il Po" – Ed. Marsilio, 1998, che ci dice del suo amore per il Polesine, per le terre in riva al grande fiume, dove stanno le sue radici e una parte importante della sua storia. Scrive nell'epicrisi che chiude il lavoro, che: "gli aspetti medico-sanitari interessanti i prigionieri dello Spielberg sono stati la causa prima che ha avviato questa ricerca; in realtà essa si è allargata in itinere ad altri argomenti riguardanti la vita dei personaggi presi in esame, grazie anche alla lettura delle loro memorie, ricordi, ecc. che hanno arricchito il panorama, già vasto, offerto dai documenti originali consultati presso l'Archivio di Stato di Rovigo".

Due annotazioni storiche, meritano a mio avviso di essere fatte. La prima riguarda l'inquisitore ed accusatore dei Carbonari arrestati. Antonio Salvotti magistrato dell'impero austriaco "nacque nel 1789 a Mori, in provincia di Trento, da famiglia agiata". Palazzo Salvotti, in attesa di restauro per la sua rilevanza storica, è ancora il più importante palazzo antico di Mori, che da questo lembo di Italia inevitabilmente ripropone, non solo una diversa percezione del percorso risorgimentale ma anche l'interpretazione per fatti storici più recenti.



Palazzo Salvotti
Mori
- Trento

Il Salvotti "studiò legge all'università di Landshut, in Baviera, dove fu discepolo del Savigny, maestro della scuola storica del diritto. Avvocato a Trento, sembrava destinato a una brillante carriera nella professione forense. Appena ventiquattrenne fu invece chiamato alla magistratura. Gli furono affidati alcuni importanti processi politici: nel 1819 fu incaricato di portare a termine l'inchiesta aperta a Venezia nei confronti dei Carbonari del Polesine; nel 1821, presso lo stesso tribunale, fu inquirente nel processo a Pellico e Maroncelli; nel 1822, nominato consigliere presso il tribunale di Milano, assunse lo stesso ruolo nei confronti di Confalonieri, Pallavicino, Andryane e gli altri cospiratori Federati. Di lui si può dire che svolse il suo ruolo con determinazione ma con misura: distinse le responsabilità, coltivò l'umanità nei confronti dei criminali politici dei quali mise a nudo, con logica rettilinea, le colpe. Glielo riconobbero, alcuni di loro, in lettere perfino imbarazzanti come quelle di Maroncelli e Pellico, per ringraziarlo dei libri che procurò loro, prelevandoli dalla sua biblioteca, o delle parole di conforto che riuscì a trovare. Non gioì delle dure condanne che conclusero i suoi processi, anzi

si tormentò quando le sentenze risultarono più gravi (e più indiscriminate), come le condanne dei carbonari del Polesine e lombardi dei quali scrisse che non avevano "impresso che la prima orma sul sentiero delittuoso... questo è il processo alle parole...". Eppure "La sua abilità inquisitoria e la sua identità di funzionario austriaco di nazionalità italiana si sono prestate a farne un antimodello polemico. Mentre alcuni imputati, riconobbero la sua correttezza e umanità; nelle memorie autobiografiche di altri si andò affermando invece l'immagine dell'inquisitore diabolico, dall'aspetto accattivante quanto, di fatto, letalmente insidioso. Come altri giudici tirolesi (Mazzetti, Zaiotti e altri ancora) finì con l'incarnare l'italiano nemico della sua patria, strumento inflessibile nelle mani del dispotismo austriaco. Quanto più veniva esaltato il martirio degli incarcerati allo Spielberg, quanto più gli uomini da lui inquisiti acquistavano la dimensione di leggende viventi, tanto più il profilo di Salvotti si cristallizzò in un'immagine tutta negativa. Il ruolo di Salvotti va visto all'interno della storia dello stato asburgico, del quale fu un funzionario prestigioso e influente. Conservatore che aveva in orrore le rivoluzioni, era tuttavia un riformista sul piano dell'organizzazione della giustizia e dell'amministrazione pubblica. Diede un attivo contributo alla riforma della legislazione penale austriaca. Fece parte del Consiglio dell'Impero (dal 1850) e collaborò alla conclusione del Concordato del 1855." (da [Questotrentino - QT n. 13, 28 giugno 2008 - Antonio Salvotti - di Fabrizio Rasera](#)). Una seconda annotazione vorrei quindi proporre per spiegare una così grande severità da parte dell'apparato statale asburgico nei confronti dei carbonari italiani, uomini che pur cospirando non avevano ancora attuato alcun atto di ribellione o di insurrezione concreta. La risposta mi pare possa essere trovata nel colloquio fra il Conte Confalonieri, prigioniero sulla via dello Spielberg ed il Principe Metternich, che lo visita nel suo passaggio a Vienna e gli spiega che il Governo Austriaco non teme facinosi, giacobini ed anarchici, perché "siamo troppo forti per temerli. Quella che temiamo è la predicazione dei cosiddetti moderati, dei sedicenti liberali puri, dottrinali filantropi, associati pel progresso dei lumi, della civilizzazione universale, e di tutti gli uomini di simil fatta...". Questo tipo di idee si erano infiltrate anche fra i nobili come il Confalonieri, che erano considerati la "prima classe" sociale, su cui si basava la compattezza e la stabilità dell'impero, che andavano difese con inflessibile severità. Il Conte Confalonieri raggiunse lo Spielberg nel marzo 1824. Il Castello-fortezza era stato trasformato in carcere dopo la sconfitta degli austriaci da parte di Napoleone nella vicina piana di Austerlitz il 2 dicembre del 1805 e si trova sulla collina dello Spielberg, nei pressi della città di Brunn, che era all'epoca dei fatti capitale della Provincia di Moravia e Slesia. Le celle malsane, l'arredo spartano e le catene che i prigionieri dovevano portare sempre alle caviglie erano assieme all'obbligo di fare la calza e di "fare filacce" dalle pezze sporche provenienti dal locale ospedale i tratti di una prigionia durissima, causa prima di un disagio fisico e morale che è di per sé una malattia, ma che assieme all'alimentazione insufficiente e sgradevole fu anche causa del decadimento fisico e delle malattie dei prigionieri ricostruite ed analizzate dall'autore negli aspetti clinici e per le forme descritte dalla medicina del tempo, ancora molto lontana da una visione moderna della diagnosi e della cura. Dino Felisatti annota in una sua relazione a Fratta Polesine nel 2010, come molti degli aspetti clinici descritti

nei documenti dello Spielberg possano essere ricondotti alla patologia che conosciamo come “propria dei campi di concentramento della seconda guerra mondiale: gli edemi discrasici agli arti e le raccolte liquide nelle cavità limitate da parti molli, come la cavità addominale. Patologie legate all’alterazione dell’equilibrio proteico, tipico delle condizioni di sotto alimentazione...”. La terapia medica è scarsamente descritta nei documenti originali e però i presidi del tempo erano limitati a poche cose: digitale, purganti, salassi, uso delle sanguisughe e degli impacchi. Nella storia dei singoli personaggi questi rimedi e i singoli quadri clinici sono descritti e commentati, così come la diatriba fra il chirurgo-barbiere ed il medico sulla condizione della gamba del Maroncelli, “con il loro dissenso manifestato di fronte al malato”, che causò l’intervento del Direttore di Polizia e del Governatore per “il comportamento scorretto del medico”. Una sintesi di questo libro può essere tentata riprendendo ancora alcune righe dal testo: “come sempre quando si esegue una ricerca scientifica o letteraria, ci si affeziona ai risultati che si ottengono e si desidera che possano servire ad altri. La speranza è quindi che queste note possano interessare a qualcuno e suscitare sentimenti simili a quelli che noi abbiamo provato.”

Al dott. Dino Felisatti abbiamo posto alcune domande:

1 – Lei ha aperto la sua conferenza a Fratta Polesine con questa asserzione. “La storia è studio, ricerca, interpretazione dei fatti che hanno segnato il percorso della civiltà umana” ed ha poi parlato di forme diverse di storia, fra le quali la più antica è la storia della medicina che si sarebbe intrecciata sempre con la storia politica tanto da influenzarsi a vicenda. Questo aspetto per una rubrica che si occupa di medicina e cultura mi pare particolarmente interessante da approfondire con Lei.

La storia della medicina nasce – a voler tener conto della nostra cultura - all’epoca del Paradiso Terrestre quando Dio tolse una costola ad Adamo e con quella plasmò Eva, realizzando, in qualche modo, il primo trapianto della storia; quindi è più antica di Eva, la cui cacciata dal Paradiso Terrestre fu accompagnata dalla famosa condanna *Tu partorirai con dolore*. Al di là della citazione biblica, la storia della medicina è antica quanto l’uomo, perché è la storia della sua sofferenza fisica e psichica. Quanto all’influenza reciproca tra Storia della medicina e storia politica, basti pensare all’influenza che hanno avuto le grandi epidemie sulla storia dei popoli e, più recentemente, alle positive conseguenze della vaccinazione Jenneriana, della scoperta del DDT e di quella degli antibiotici. Ne è derivato che, nei vari tipi di società, fin da principio si è pensata una organizzazione ed una legislazione che tenesse conto della influenza della patologia sul contesto sociale. Esempio, fra tutte, fu quella di Venezia che, con la creazione di vari e differenziati luoghi di ricovero per la tubercolosi, per la sifilide, per le alienazioni, ecc., realizzò un sistema di prevenzione estremamente utile, e largamente imitato.

2 - Nell’introduzione del suo libro ha scritto che alla base di questo lavoro sta una emozione che è nata sui banchi di scuola. Mi pare un aspetto particolarmente

rilevante da approfondire se l’emozione di bambino può nascere sui banche della scuola e percorrere, stimolare tutta una vita di lavoro e interessi.

Le emozioni della prima infanzia concorrono, assieme alla percezione degli affetti ed allo sviluppo della conoscenza a formare il nucleo del *Mito* individuale che ogni uomo porta con sé e che, arricchito delle stimolazioni successive del periodo dell’adolescenza e della prima giovinezza, ci accompagnerà per tutta la vita. *Mito* è il racconto delle storie che sono state all’inizio di ogni civiltà ma, accanto al grande *Mito* che ha segnato la nascita di ognuna delle civiltà, esiste il *Mito* che segue la formazione di ogni individuo, esso pure costituito di tante storie che rimangono impresse nella mente e riaffiorano tutte le volte che lo vogliamo o anche spontaneamente. Nella mia formazione, il racconto dell’amputazione della gamba che Maroncelli subì allo Spielberg, racconto che il maestro di scuola elementare ci fece come lezione di storia, rimase vivo nel ricordo perché descritto e vissuto con grande emozione e partecipazione. Non fa dunque meraviglia se, a distanza di tanti anni, rappresentò lo stimolo per una ricerca di tipo storico, quando ebbi notizia dall’Archivio di Stato di Rovigo che erano disponibili i documenti originali relativi alla prigionia dei nostri Carbonari nei primi decenni dell’Ottocento.

3 – Perché occuparsi ancora del Risorgimento se come Lei dice è “un’operazione carica di ingenuità” ?

Occuparsi del Risorgimento potrà sembrare un’ingenuità se si tiene conto della premessa da cui io sono partito; in realtà, come ha dimostrato la partecipazione corale di tutto il Paese alle manifestazioni che hanno contraddistinto l’anno scorso la celebrazione dei 150 anni dell’Unità d’Italia, è tutt’altro che una ingenuità. E’ invece un atto dovuto da parte di chi riconosce nel nostro Risorgimento la fine della dominazione straniera e l’unione di un popolo diviso che aveva in comune una storia di millenni e una lingua usata da poeti e letterati con forte impatto culturale. A chi si interessa di storia non può sfuggire il significato del sacrificio che i nostri patrioti hanno compiuto, pagando spesso con la vita il loro anelito di libertà.

4 – Quali sono gli aspetti più interessanti della sua ricerca dal punto di vista medico?

Gli aspetti più interessanti della mia ricerca, dal punto di vista medico, sono le storie documentate delle sofferenze che la vita nel carcere dello Spielberg ha prodotto ai nostri patrioti. Pagine che ho scritto con intensa partecipazione sono quelle relative alla morte di Antonio Fortunato Oroboni e di Antonio Villa, entrambi deceduti per tubercolosi polmonare, di Silvio Moretti impazzito nel carcere e morto *per consunzione*, di Cesare Albertini scomparso, dopo tante sofferenze, per *idropisia pettorale complicata*. Seguono quelle relative all’amputazione della gamba sinistra di Pietro Maroncelli, all’ictus di Costantino Munari, alle sincopi di Confalonieri che forse aveva contratto un vizio cardiaco da reumatismo articolare acuto sofferto in giovane età, alle emottisi di Silvio Pellico che forse soffriva di una forma cronica di tubercolosi polmonare. Ma tutto il tempo che ho dedicato a questa ricerca – quasi tre anni – mi ha visto fortemente impegnato

e, quando sono giunto alla fine, mi sono staccato dai nostri Carbonari con una certa malinconia. Non mi ero interessato soltanto alle loro malattie, ma anche ai loro pensieri, alle loro riflessioni, alla loro natura di uomini che si sono espressi con l'umiltà e la sincerità che accompagna i momenti della sofferenza, i più veri nella vita di un uomo. E questo mi aveva particolarmente coinvolto.

Ermanno Baldo

*U.O. di Pediatria e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica,
Ospedale di Rovereto (Trento)
(ermannobaldo@tin.it)*

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Promixin, 1 Milione di Unità Internazionali, (UI) polvere per soluzione per nebulizzatore **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni flaconcino contiene 1 milione di Unità Internazionali (UI) che equivalgono all'incirca a 80 mg di colistimetato di sodio. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per soluzione per nebulizzatore. La polvere è da bianca a biancastra. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1. Indicazioni terapeutiche** Promixin è indicato nel trattamento per nebulizzazione di colonie e infezioni polmonari dovute a *Pseudomonas aeruginosa* sensibile in pazienti con fibrosi cistica. Deve essere prestata attenzione alla linea guida ufficiale riguardante l'uso appropriato di agenti antibatterici. **4.2. Posologia e modo di somministrazione** Devono essere ottenute delle colture dell'espettorato per confermare la presenza di colonie di *Pseudomonas aeruginosa* sensibile al colistimetato di sodio prima di iniziare il trattamento con Promixin. Le informazioni che seguono forniscono una guida relativa alle dosi consigliate e il dosaggio deve essere adattato in base alla risposta clinica. Le dosi consigliate sono: Bambini al di sopra dei 2 anni e adulti: 1-2 milioni di UI due o tre volte al giorno. Bambini al di sotto dei 2 anni: la sicurezza e l'efficacia di Promixin non è stata dimostrata nei pazienti al di sotto dei 2 anni di età. Il dosaggio è determinato dalla gravità e dal tipo d'infezione. Il dosaggio può essere variato entro questo intervallo a seconda delle condizioni che devono essere trattate. **La colonizzazione iniziale** da *Pseudomonas aeruginosa* sensibile al colistimetato di sodio può essere trattata con un ciclo di tre settimane di 2 milioni di UI due volte al giorno in concomitanza con altri antibiotici ad uso parenterale o orale. **Per infezioni frequenti, ricorrenti** (meno di tre colture positive a *Pseudomonas aeruginosa* sensibile al colistimetato di sodio in un periodo di sei mesi) la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 2 milioni di UI tre volte al giorno per un massimo di 3 mesi, in concomitanza con altri antibiotici ad uso parenterale o orale. **Le colonizzazioni croniche** (tre o più colture positive a *Pseudomonas aeruginosa* sensibile al colistimetato di sodio in un periodo di sei mesi) possono richiedere una terapia a lungo termine con 1-2 milioni di UI due volte al giorno. Si può rendere necessaria la somministrazione aggiuntiva di antibiotici per via parenterale o orale per trattare le esacerbazioni acute delle infezioni polmonari. Il Promixin nebulizzato deve essere somministrato dopo fisioterapia o altri trattamenti inalatori, qualora utilizzati. Altre terapie inalatorie possono includere l'utilizzo di agenti che riducono la viscoelasticità dell'espettorato e broncodilatatori (vedere Paragrafo 4.4) **Modo di somministrazione** Promixin per nebulizzazione è destinato alla somministrazione per nebulizzazione con l'uso di un adeguato nebulizzatore. Le caratteristiche di rilascio del medicinale negli studi *in vitro* su diversi sistemi di nebulizzazione vengono descritte di seguito:

Caratteristica			Nebulizzatore			
			Respironics I-neb AAD		Pari LC plus con compressore Pari TurboBoy S	Respironics Sidestream con compressore Portaneb
			con serbatoio per medicinale da 0,3 mL (grigio)	con serbatoio per medicinale da 0,5 mL (lilla)		
(a)	Rilascio a piccole gocce (µm)	Dimensione mediana delle particelle: d_{50}	4,34	4,81	4,78	3,32
(b)	Farmaco totale rilasciato dal boccaglio del nebulizzatore (Milioni di UI)		0,333	0,579	0,407	0,239
(c)	Frazione di particelle fini (% < 5µm)		59,55	53,01	52,67	76,07
(d)	Farmaco totale rilasciato al paziente (milioni di UI < 5 µm)		0,198	0,307	0,214	0,182
(e)	Tempo di rilascio (secondi)		3 minuti, 36 secondi	8 minuti, 29 secondi	7 minuti, 4 secondi	5 minuti, 18 secondi
(f)	Velocità di rilascio del farmaco al paziente (Milioni di UI/minuto)		0,055	0,036	0,030	0,034
<ul style="list-style-type: none"> Misurato usando 1 milione di UI di Promixin ricostituito usando 1mL (I-neb AAD) e 3mL (Pari LC plus e Sidestream) di una miscela 50:50 di WFI e 0,9% di soluzione salina al volume raccomandato per ciascun nebulizzatore TurboBoy S funzionava ad una pressione di 1.2 bar, velocità di flusso 4,5 L/min. Portaneb funzionava a una pressione di 0,8 bar, velocità di flusso di 6 L/min (d) è calcolato da (b) / 100 x (c) (f) = (d) / (e) 						

Per le precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione delle soluzioni ricostituite vedere paragrafo 6.6. **4.3. Controindicazioni** Il Promixin è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata al colistimetato di sodio o ad altre polimixine. Il colistimetato di sodio riduce la quantità di acetilcolina rilasciata dalle giunzioni neuromuscolari presinaptiche perciò non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da miastenia grave. **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Broncospasmo** La nebulizzazione del colistimetato di sodio può indurre tosse o broncospasmo. È consigliabile somministrare la prima dose sotto controllo medico. Si raccomanda un pre-dosaggio con un broncodilatatore e ciò deve essere una prassi di routine, soprattutto se quest'ultimo fa parte del regime terapeutico in uso dal paziente. Devono essere valutate le FEV₁ prima e dopo la somministrazione della dose. Se c'è prova di un'iperreattività bronchiale indotta dal colistimetato di sodio in un paziente che non ha ricevuto un pre-trattamento con broncodilatatori, il test deve essere ripetuto in un'occasione distinta usando un broncodilatatore. Segni di iperreattività bronchiale in presenza di un broncodilatatore possono essere indice di una reazione allergica e il Promixin deve essere interrotto. Il broncospasmo che si verifica deve essere trattato come indicato clinicamente. L'iperreattività bronchiale in risposta al colistimetato di sodio si può sviluppare a seguito di un uso prolungato nel tempo e si raccomanda la valutazione delle FEV₁ prima e dopo il trattamento durante le visite cliniche ordinarie. **Compromissione renale** Il colistimetato di sodio viene escreto per via renale ed è nefrotossico se vengono raggiunte concentrazioni plasmatiche elevate. Ciò è improbabile durante la terapia con inalazione, tuttavia si raccomanda la valutazione delle concentrazioni plasmatiche, in particolare nei pazienti con compromissione renale. **Nefrotossicità** È stata riportata una compromissione della funzionalità renale, soprattutto a seguito dell'assunzione per via endovenosa o intramuscolare di dosi più alte rispetto a quelle consigliate in pazienti con funzionalità renale normale, o dovuta alla mancata riduzione del dosaggio endovenoso o intramuscolare in pazienti con disfunzioni renali, o nel caso di uso concomitante con altri farmaci nefrotossici. L'effetto è generalmente reversibile a seguito dell'interruzione della terapia. **Neurotossicità** Alte concentrazioni sieriche di colistimetato di sodio a seguito di somministrazione endovenosa o intramuscolare, possono essere associate a sovradosaggio o ad una mancata riduzione del dosaggio in pazienti con disfunzioni renali, e questo può indurre neurotossicità. Anche l'uso concomitante sia di miorellassanti con effetto non-depolarizzante, sia di antibiotici con effetti neurotossici simili può indurre neurotossicità. Una riduzione del dosaggio di colistimetato di sodio può alleviare i sintomi. Effetti neurotossici che sono stati riportati includono: vertigini, parestesia facciale transitoria, disartria verbale, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi e apnea (si veda anche il paragrafo 4.5). **Porfiria** Utilizzare con estrema cautela nei pazienti affetti da porfiria. **Resistenza microbica** È stato riferito che durante l'uso clinico il colistimetato di sodio ha acquisito resistenza nei confronti della *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. Sui pazienti trattati a lungo termine devono essere eseguiti test di sensibilità, in visite cliniche regolari, e tutte le volte in pazienti con esperienze di peggioramento (vedere paragrafo 5.1). **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** A causa degli effetti del colistimetato di sodio sul rilascio dell'acetilcolina, l'uso di miorellassanti non depolarizzanti nei pazienti in trattamento con Promixin richiede estrema cautela poiché i loro effetti potrebbero essere prolungati (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di colistimetato di sodio per inalazione con altri medicinali nefrotossici o neurotossici (per esempio

cefalotina di sodio, aminoglicosidi, miorilassanti non depolarizzanti), compresi quelli somministrati per via e.v. o i.m., deve essere intrapreso con la massima cautela (vedere paragrafo 4.4). **4.6. Gravidanza ed allattamento** Non è stata accertata la sicurezza d'uso in gravidanza. Studi sugli animali non indicano un potenziale teratogeno. Tuttavia, è stato dimostrato che il colistimetato di sodio attraverso la placenta e quindi la sua somministrazione in gravidanza è potenzialmente tossica per il feto. Promixin deve essere somministrato durante la gravidanza solo quando i benefici superano i potenziali rischi. Poiché il colistimetato di sodio viene escreto nel latte materno, non è raccomandato l'allattamento al seno durante il trattamento. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** In seguito alla somministrazione del colistimetato di sodio per via parenterale è stata segnalata neurotossicità caratterizzata da vertigini, confusione o disturbi visivi. In presenza di tali effetti occorre sconsigliare ai pazienti la guida di veicoli o l'uso di macchinari. **4.8. Effetti indesiderati** Gli effetti indesiderati più comuni, a seguito della nebulizzazione del colistimetato di sodio, sono la tosse e il broncospasmo (indicato da costrizione al torace che può essere rilevato da una diminuzione della FEV₁) in circa il 10% dei pazienti (si veda anche il paragrafo 4.4). Reazioni avverse sono riportate nella seguente tabella, classificate per sistema corporeo e frequenza. Le frequenze sono definite come Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione avversa riportata
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità, come eruzioni cutanee
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse, costrizione al torace, broncostrizione o broncospasmo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Irritazione alla gola e alla bocca

Nel caso si verificano reazioni di ipersensibilità, per esempio sotto forma di eruzioni cutanee, il trattamento con il colistimetato di sodio deve essere interrotto. I casi di irritazione alla gola e alla bocca possono essere dovuti a ipersensibilità o a superinfezione da *Candida sp* **Sovradosaggio** Il sovradosaggio può provocare apnea, debolezza muscolare, vertigini, parestesia facciale transitoria, disartria verbale, instabilità vasomotoria, disturbi della visione, confusione, psicosi e insufficienza renale. Non sono disponibili antidoti. La gestione del sovradosaggio si effettua tramite una terapia di supporto e provvedimenti mirati ad aumentare l'eliminazione del colistimetato di sodio, come l'induzione di una diuresi osmotica con mannitolo, la dialisi peritoneale o l'emodialisi prolungata. **5.PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1. Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: altri antibatterici, polimixine CODICE ATC: J01XB01 **Proprietà generali Modalità d'azione** Il colistimetato di sodio è un pro farmaco della colistina, una polimixina antibiotica (appartenente al gruppo delle polimixine E). Ha una struttura polipeptidica e è ottenuto dal *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Le polimixine sono antibiotici attivi sulla superficie e agiscono legandosi alla membrana cellulare batterica e modificandone la permeabilità fino a provocare la morte della cellula batterica. Le polimixine sono battericide nei confronti dei batteri Gram-negativi con membrana esterna idrofobica. **Rapporto PK/PD** Le polimixine hanno riportato di avere un effetto battericida sui batteri sensibili concentrazione-dipendente. **Meccanismi di resistenza** La resistenza si sviluppa a causa di modificazioni del liposaccaride (LPS) o di altri componenti della membrana cellulare batterica. **Sensibilità** La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate ed è consigliabile avere informazioni locali sulla resistenza, in particolare durante il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, deve essere richiesto il parere di un esperto, quando la prevalenza locale è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione. **Specie comunemente sensibili** *Acinetobacter species*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*. **Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema** *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* (precedentemente *Alcaligenes xylosoxidans*) **Specie intrinsecamente resistenti** *Burkholderia cepacia* e specie correlate, *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia spp*. **Resistenza** È stato dimostrato che il colistimetato di sodio sviluppa una resistenza di circa il 3% nei confronti dello *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. Comunque, indici locali di resistenze possono variare includendo indici più alti (vedere paragrafo 4.4). **Resistenza crociata** Non si verifica resistenza crociata tra le polimixine e altre famiglie di antibiotici. **5.2. Proprietà farmacocinetiche Assorbimento** L'assorbimento gastrointestinale è trascurabile, pertanto è improbabile che il colistimetato di sodio che si deposita nel nasofaringe e viene inghiottito incrementi l'esposizione sistemica. L'assorbimento che segue alla somministrazione polmonare è influenzato dal sistema di nebulizzazione, dalla dimensione delle goccioline di aerosol e dalle condizioni patologiche dei polmoni. **Farmacocinetica** Uno studio su volontari sani, trattati con inalazioni di colistimetato di sodio, ha dimostrato che la C_{max} della polimixina E1 (il mezzo attivo) variava tra 40,0 e 69,9 ng/mL e l'AUC variava tra 350 e 668 ng/mL/h a seconda del nebulizzatore e del volume di riempimento e della concentrazione, che variavano la dose da 0,3 milioni IU a 2 milioni IU. L'emivita era di circa 5,2 ore. La biodisponibilità assoluta era calcolata per variare tra 5% e 18% a seconda del nebulizzatore. L'AIC in seguito a dose endovenosa di 5,0 milioni IU era di 3352 ng/ml/h e la C_{max} era di 1232 ng/mL. **Biotrasformazione** *In vivo* il colistimetato di sodio viene convertito nella sua base **Eliminazione** Non ci sono dati sull'eliminazione del colistimetato di sodio in seguito a nebulizzazione. Dopo somministrazione e.v., l'escrezione avviene principalmente per via renale, con il 62% di una dose parenterale che si recupera nelle urine entro 8 ore e circa l'80% nelle 24 ore. **5.3. Dati preclinici di sicurezza** Gli studi sugli animali con il colistimetato di sodio non indicano effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo embio-fetale. Non sono stati condotti studi peri-postnatali. Mancano dati sulla potenziale genotossicità e dati sulla carcinogenicità del colistimetato di sodio. *In vitro*, colistin ha dimostrato di indurre aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani, un effetto che può essere correlato alla riduzione dell'indice mitotico che è stato osservato. Colistin non è stato mutageno in una serie di altri test. **6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE 6.1. Elenco degli eccipienti** Nessuno **6.2. Incompatibilità** L'aggiunta di altri antibiotici alle soluzioni di Promixin può provocarne la precipitazione. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6 **6.3. Periodo di validità** Non aperto: 2 anni. Dopo la ricostituzione: usare immediatamente **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione** Nessuna particolare precauzione per la conservazione **6.5. Natura e contenuto del contenitore** Il prodotto è fornito in flaconcini di vetro trasparenti di tipo I sigillati con un tappo in gomma di tipo I in clorobutile siliconizzato e protetti da un coperchio a strappo di alluminio da 20 mm che incorpora una sommità centrale di plastica rossa di tipo flip-up. Il prodotto è fornito in confezioni da 30 flaconcini. Ciascuna confezione contiene un Promixin® Disc per permettere l'uso di un sistema I-neb™ AAD® **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** È possibile ricostituire il Promixin con acqua per preparazioni iniettabili (p.p.i.) per produrre una soluzione ipotonica limpida da incolore a giallo chiaro o una miscela di 50:50 acqua p.p.i. e soluzione salina 0.9%, allo scopo di produrre una soluzione isotonica limpida da incolore a giallo chiaro. Una volta ricostituito è possibile usare Promixin con qualunque nebulizzatore convenzionale adatto al rilascio di soluzioni antibiotiche. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere usata immediatamente. Ogni soluzione non utilizzata che rimane all'interno del nebulizzatore deve essere gettata via dopo il trattamento. Il Promixin® viene fornito con un Promixin® Disc, da utilizzare con il Sistema I-neb AAD. Per le istruzioni relative all'impiego del Promixin con il Sistema I-neb AAD consultare le istruzioni dettagliate fornite con il dispositivo. I nebulizzatori convenzionali funzionano con un meccanismo di flusso continuo ed è probabile che una parte del farmaco nebulizzato venga rilasciato nell'ambiente circostante. Quando viene utilizzato con un nebulizzatore convenzionale, Promixin deve essere somministrato in una stanza ben ventilata, soprattutto negli ospedali dove può accadere che diversi pazienti utilizzino i nebulizzatori contemporaneamente. Si possono utilizzare tubi o filtri per evitare che l'aerosol di scarto venga immesso nell'ambiente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Profile Pharma Limited, Chichester Business Park, City Fields Way, Tangmere, Chichester, West Sussex, PO20 2FT, United Kingdom

Concessionario per la vendita in Italia: Dompé spa – Via Campo di Pile snc – 67100 L'Aquila **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** AIC n. 037129018 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Aprile 2009 **10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO** settembre 2011

Classificazione del prodotto: C-RNRL

Prezzo al Pubblico: 841,50€

A tale prezzo vanno applicate le eventuali riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.

DOMPÉ e SAPIO LIFE

AL TUO FIANCO CON I-NEB® PER L'AEROSOLTERAPIA DOMICILIARE

Dal 17 settembre 2012 Sapio Life, partner di Dompé e Philips-Respironics, consente ai pazienti di sottoporsi a terapia antibiotica con Promixin² per via aerosolica restando a casa. Esperienza pluridecennale, consolidata collaborazione con i centri di Fibrosi Cistica, personale tecnico specializzato, operatori telefonici cortesi e disponibili sono la garanzia dell'eccellenza del servizio di Sapio Life.

SAPIO LIFE garantisce il servizio di aerosolterapia domiciliare in tutta Italia.

1 I-NEB AAD System Manuale d'uso
2 RCP Promixin



Dompé

DOMPÉ SpA
www.dompe.com | info@dompe.it



SAPIO LIFE Srl
www.sapiolife.it | sapiolife@sapio.it