

Volume LX - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2015-2016 301° DALLA FONDAZIONE

2015-2016

N.1
Gennaio
Marzo
2016

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis illi...
Copia si qua mentem pergerit...
Conato, et opus medici quantum amaret arte
Dactura in poterit reddere scripta docent.*

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it

RIVISTA MEDICO SCIENTIFICA



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2015-2016: 301° dalla fondazione

Vol. LX – n. 1 – Gennaio-Marzo 2016

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento anche parziale, con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.

ISSN 1973-4247 – Trimestrale

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

Seduta Inaugurale

3 novembre 2015

Discorso del Presidente dott.ssa Laura Gasbarrone nella Seduta
Inaugurale del 301° anno accademico I-1

Prolusione “Il diritto alla salute tra tagli e sprechi: quale futuro per il SSN” I-4
A. Cartabellotta

Conferenza

24 novembre 2015

“Brain renaissance: da Vesalio ai nostri giorni” I-9
M. Catani, C. Blundo

Conferenza

1 dicembre 2015

“Il ruolo della genetica in ambito forense” I-13
P. Grammatico

Conferenza

15 dicembre 2015

“Pelle e devozione” I-16
L. Valenzano

Simposio

12 gennaio 2016

“Clostridium difficile: una infezione emergente”

Moderatore: Laura Gasbarrone

“Il microbiota intestinale nel normale, nella patologia e nelle diverse età” I-21
G. Gasbarrini, V. Gerardi, G. Ianiro, V. Tesori, L. Lopetuso, C. Binda, A. Gasbarrini

“Epidemiologia, diagnosi microbiologica e clinica della infezione
da Clostridium difficile” I-28
D. Orazi, G. Parisi, A. Kohn, L. Gasbarrone

“Infezione da Clostridium difficile: la terapia medica” *I-42*
N. Petrosillo

“Il Trapianto di Feci” *I-44*
G. Cammarota

Conferenza

19 gennaio 2016

“Ottimismo e pensiero positivo come fattori di salute cardiovascolare” *I-47*
B. Domenichelli

Simposio

26 gennaio 2016

“Tumori nei trapiantati di organo: una problematica sempre più attuale”
Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Diego Serraino

“La Rete Donazione e Trapianto della Regione Lazio” *I-58*
M. Valeri

“Tumori post-trapianto in Italia: 1. Le coorti italiane di trapiantati di rene fegato *I-64*
2. Rischio di tumore nei trapiantati italiani”
P. Piselli, D. Serraino

“Chirurgia nel Trapianto di Fegato: attualità” *I-68*
G.M. Ettore

“La sorveglianza oncologica dei Tumori De Novo: problemi e controversie *I-70*
in un ambulatorio dedicato ai trapiantati di organo solido”
E. Vaccher, U. Tirelli

Conferenza

2 febbraio 2016

“La sicurezza del paziente in ospedale. Imparare dagli errori” *I-80*
A. Boccanelli

Seduta Inaugurale

3 novembre 2015

Discorso del Presidente alla Seduta Inaugurale del 301° anno accademico.

Accademici, Soci, Signore e Signori,
inauguriamo questa sera il 301° Anno Accademico della Accademia Lancisiana.

Come ricorderete, lo scorso anno 2014-2015, di cui brevemente Vi riassumo l'attività, è stato un anno particolare poiché abbiamo celebrato i 300 anni dalla fondazione della Accademia avvenuta nel 1715 ad opera di Giovanni Maria Lancisi.

Per questo, per tributare un doveroso omaggio all'opera del suo fondatore e alla storia della Accademia stessa, l'anno accademico è stato dedicato al Lancisi.

Nella Seduta Inaugurale del 4 novembre la Prolusione è stata tenuta dalla dott.ssa Angela Benintende, attuale Dirigente del Servizio II, patrimonio bibliografico e diritto d'autore della Direzione Generale per le biblioteche, gli istituti culturali del Ministero dei beni e delle attività culturali e del turismo sul tema "I 300 anni della Accademia Lancisiana dalla fondazione ad oggi". Come sapete l'Accademia è inserita nell'elenco degli istituti culturali che sono sotto l'egida del Ministero dei beni e delle attività culturali; l'inaugurazione e il programma di conferenze per la celebrazione del Lancisi, si sono quindi svolti sotto il patrocinio del Ministero stesso.

Come ogni anno si è tenuta la Seduta Commemorativa dedicata ai Soci scomparsi nel precedente anno accademico; sono poi seguite 8 sedute scientifiche (5 Simposi e 3 Conferenze), 2 Corsi accreditati ECM sui temi "Sindrome compartimentale addominale" e "Nuovi argomenti in terapia pneumologica", 2 giornate di incontro con le Società scientifiche "Centro per la Lotta contro l'Infarto"(Presidente Prof. Francesco Prati) e "Società Italiana di Medicina Interna"(allora presieduta dal Prof. Gino Roberto Corazza e da quest'anno dal prof. Francesco Perticone).

In occasione della celebrazione di Giovanni Maria Lancisi il calendario è stato arricchito da un ciclo di 8 conferenze dedicate, tenute da nostri Accademici e da illustri clinici che ne hanno ricordato i temi principali di interesse, sottolineandone gli aspetti dell'epoca ma anche la loro attualità.

I temi di queste Conferenze saranno oggetto di un Volume in corso di pubblicazione dal titolo: "Giovanni Maria Lancisi a 300 anni dalla fondazione dell'Accademia Lancisiana", che sarà stampato grazie ad una donazione e che verrà inviato a Soci e Accademici.

In occasione della Celebrazione della "Settimana per la Cultura" che si tiene ogni anno in aprile promossa dal Ministero dei Beni e delle Attività Culturali, l'Accademia, come negli anni precedenti, ha dedicato una giornata ai Beni Culturali nel corso della quale sono state tenute 6 Conferenze.

Nel mese di maggio l'Accademia è stata sede della inaugurazione della Terza Edizione del Simposio internazionale italo-francese di chirurgia "Reasoned cancer surgery. Update on pancreatic cancer", patrocinato dall'Accademia e organizzato dal nostro Segretario dott. Giuseppe Maria Ettore, che è Direttore della U.O.C. Chirurgia dei Trapianti della Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma.

Anche il calendario dell'anno che stiamo inaugurando è ricco di appuntamenti: prevede infatti, oltre alla odierna seduta inaugurale, la Seduta Commemorativa, 16 sedute scientifiche, 1 comunicazione, 1 giornata di incontro con la "Società Italiana di Medicina Interna", 3 Corsi ECM sui temi "Cuore e polmone 2016", "Novità terapeutiche in tema di Arteriopatie Ostruttive degli arti inferiori", "Insufficienza respiratoria acuta e cronica: dalla fisiologia alla terapia intensiva" e come tradizione un ciclo di conferenze per la Celebrazione della Settimana per la Cultura.

Nonostante le difficoltà economiche, purtroppo sempre attuali, finora abbiamo continuato la nostra attività editoriale. Sono stati pubblicati i fascicoli dell'annata 2013-2014 e i primi due del 2014-2015 della nostra rivista Atti della Accademia Lancisiana, ed è in corso la pubblicazione del terzo fascicolo. La rivista dal 2008 è stata pubblicata dall'editore Luigi Pozzi e spedita anche agli abbonati della rivista Il Policlinico sezione Medica per una più ampia diffusione. Sul sito della Accademia sono inoltre disponibili i testi completi delle relazioni.

L'attività editoriale allo stato attuale prevede comunque un impegno di spesa che l'Accademia purtroppo non è più in grado di sostenere, pertanto il Consiglio Direttivo ha deliberato che a partire dal presente anno accademico la Rivista passerà da periodico a stampa a periodico telematico e sarà pubblicata esclusivamente on line. Una copia cartacea sarà conservata nella nostra Biblioteca. E' per noi ormai obbligatorio questo taglio dei costi ma verosimilmente avremo una maggiore visibilità per l'Accademia.

Abbiamo saputo anche se non ufficialmente che l'Accademia è stata nuovamente inserita nella tabella triennale 2015-2017 delle istituzioni culturali ammesse al contributo del Ministero dei Beni e delle Attività Culturali, dopo esserne stata esclusa dall'anno 2012. Tuttavia pur essendo questa sicuramente una buona notizia per l'Accademia, l'importo del contributo, decurtato del 50% rispetto ai trienni passati, non è sufficiente a sostenere l'attività.

Abbiamo ricevuto il contributo per le pubblicazioni periodiche di elevato valore culturale per l'annata 2011 e siamo in attesa di conoscere l'esito delle domande per le annate 2013 e 2014, mentre per il 2012 il Ministero stesso aveva abolito il contributo per mancanza di fondi.

Ricordo a tutti che nel 2012 l'Accademia ha acquisito il riconoscimento della "personalità giuridica" dalla Prefettura, per cui può beneficiare di donazioni detraibili dai redditi. Inoltre come sapete dal 2014 è possibile devolvere il 5 % del reddito dichiarato nella propria dichiarazione dei redditi indicando il codice fiscale della Accademia Lancisiana.

Continuiamo ad attuare la "spending review" in casa: stampiamo in sede inviti delle sedute e calendari dell'anno accademico, stiamo riducendo progressivamente l'uso della posta ordinaria sostituendola con quella elettronica (quest'anno il calendario è stato inviato agli iscritti solo in formato elettronico mentre a coloro che ancora non hanno un indirizzo e-

mail abbiamo spedito il cartaceo per posta).

Tutto questo anche grazie alla attività dell'Ufficio di Segreteria, ovvero alla dott.ssa Valentina Carelli, che ringrazio per il lavoro che svolge, e come sempre alla costante collaborazione della sig.ra Chiara Abruzzini, nostra memoria storica, a cui va il mio particolare e affettuoso ringraziamento. Un saluto affettuoso anche al Presidente Onorario prof. Alessandro Perrone, che non è presente questa sera.

Nonostante le difficoltà, speriamo di poter continuare la nostra opera, sempre in memoria e in applicazione di quello che Giovanni Maria Lancisi voleva fosse il compito di questa Accademia, la formazione alla cultura medica, la diffusione delle conoscenze e la promozione della discussione sugli argomenti trattati.

Quindi, dopo avere concluso questa relazione avendo dichiarato le difficoltà economiche della Accademia Lancisiana e parlato di tagli ma non di sprechi, passiamo alla Prolusione, oserei dire rimanendo in tema.

Quest'anno abbiamo invitato per il discorso inaugurale il dott. Nino Cartabellotta, Presidente della Fondazione GIMBE. GIMBE, ovvero il "Gruppo Italiano per la Medicina basata sulle Evidenze", nasce nel 1996 con il dott. Cartabellotta, con l'obiettivo di diffondere in Italia l'evidence based medicine, e da allora svolge una ricca attività di formazione rivolta non solo ai medici ma a tutte le professioni sanitarie. Nel 2010 GIMBE diventa Fondazione e ottiene l'accreditamento nazionale ECM per tutte le professioni sanitarie. Ma GIMBE, sulla cui pagina web del Presidente si legge: *"ho fondato GIMBE perché i migliori risultati della ricerca siano sempre disponibili a chi decide della nostra salute: professionisti sanitari, manager, politici, perché solo attraverso la conoscenza è possibile, al tempo stesso, usare bene il denaro pubblico e migliorare la nostra salute"*, grazie al suo Presidente è sempre molto presente nella discussione delle tematiche organizzative del SSN, e si espone sempre in modo criticamente costruttivo. Quando qualche mese fa abbiamo deciso insieme il titolo di questo suo intervento, forse non pensavamo che ci saremmo inseriti in un dibattito che era sì già vivo ma che gli ultimi eventi hanno reso ormai collettivo, in corso a tutti i livelli, proprio sul futuro del SSN, perché tutti, dai medici che ormai ritengono sia stata loro scippata la professione, così come gli altri professionisti della sanità, ai cittadini che ritengono sia stato loro scippato il SSN, ai manager che dovrebbero governare il sistema ma ai quali di fatto vengono solo dettati i "numeri" nei quali rientrare, "numeri" che a cascata ricadono poi su tutti i professionisti della sanità, tutti noi ci sentiamo non più protagonisti del sistema e sempre più lontani da chi di fatto detta le modalità organizzative di un SSN che ci sembra essere sempre meno in grado di rispondere alle esigenze dei singoli.

E' con molto piacere che do quindi la parola al dott. Nino Cartabellotta, Presidente della Fondazione GIMBE, per la sua Prolusione su "Il diritto alla salute tra tagli e sprechi: Quale futuro per il SSN" e ringrazio tutti Voi per essere intervenuti e Vi invito a partecipare alle prossime sedute in calendario.

Laura Gasbarrone
Presidente della Accademia Lancisiana

Prolusione

Il diritto alla salute tra tagli e sprechi: quale futuro per il SSN

A. Cartabellotta

La sostenibilità dei sistemi sanitari rappresenta oggi una sfida globale, che non può essere ricondotta a una questione squisitamente finanziaria, perché un'aumentata disponibilità di risorse non permette di risolvere cinque grandi sfide ampiamente documentate nei paesi industrializzati¹:

- L'estrema variabilità nell'utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie, non giustificata dalla eterogeneità clinica né dalle preferenze dei pazienti.
- Gli effetti avversi dell'eccesso di medicalizzazione, in particolare la sovra-diagnosi e il sovra-trattamento.
- Le diseguaglianze conseguenti al sotto-utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie dall'elevato *value*.
- L'incapacità di attuare efficaci strategie di prevenzione, specialmente quella non medicalizzata.
- Gli sprechi, che si annidano a tutti i livelli.

In condizioni di crisi economica, un paese può mettere in campo tre le strategie per garantire la sostenibilità del proprio sistema sanitario:

- **Ridurre il finanziamento pubblico**, dedicando meno risorse alla sanità. In Italia questa strada continua ad essere ampiamente battuta, visto che dal 2012 la politica ha scelto di disinvestire pesantemente dalla sanità sia per esigenze di finanza pubblica, sia per investire su altri settori. Infatti, dopo i 25 miliardi sottratti da varie manovre nel periodo 2012-2015, la sanità pubblica ha recentemente lasciato per strada altri 6,8 miliardi, rispetto a quanto definito nel Patto per la Salute, senza tenere in considerazione le raccomandazioni dell'OCSE che, nel rapporto sul SSN del gennaio 2015², ribadiva la necessità di "garantire che gli sforzi in atto per contenere la spesa sanitaria non vadano a intaccare la qualità dell'assistenza". Al contrario, il definanziamento della sanità pubblica in Italia si sta pericolosamente avvicinando a limiti che compromettono la salute delle persone.
- **Identificare altri canali di finanziamento**. Anche se i ticket rappresentano uno strumento impopolare per la politica e, oggi, poco sostenibile da una popolazione fortemente impoverita, le Regioni mantengono autonomia di scelta come dimostrano i variegati interventi sulla compartecipazione alla spesa dei cittadini. Nel frattempo, l'intermediazione assicurativa si sta insinuando subdolamente tra incertezze delle Istituzioni e minori tutele della sanità pubblica, rischiando di trasformare lentamente ma inesorabilmente il modello di un SSN pubblico, equo e universalistico in un sistema misto.

- **Ridurre gli sprechi e aumentare il *value* dell'assistenza**, attraverso un rigoroso processo di disinvestimento da sprechi e inefficienze e riallocazione delle risorse in servizi essenziali e innovazioni. Questa strategia è stata lanciata tra le righe del Patto per la Salute 2014-2016 dove si legge che “I risparmi derivanti dall'applicazione delle misure contenute nel Patto rimangono nella disponibilità delle singole regioni per finalità sanitarie”. Tuttavia, a seguito del riaccendersi del conflitto istituzionale tra Stato e Regioni, la maggior parte delle misure previste sono rimaste inattuatae.

Per guidare Regioni, Aziende Sanitarie e professionisti nel processo di disinvestimento da sprechi e inefficienze la Fondazione GIMBE, nell'ambito della campagna “Salviamo il Nostro SSN”³ ha adattato al contesto italiano la tassonomia di Don Berwick degli sprechi in sanità⁴, stimando un impatto di oltre € 25 miliardi/anno, assorbiti da sei categorie di sprechi⁵ (tabella 1).

Categoria sprechi	%	Miliardi di euro*	Range variabilità (± 20%)
1. Sovra-utilizzo	30	7,69	(6,15 – 9.23)
2. Frodi e abusi	20	5,13	(4,10 – 6.15)
3. Acquisti a costi eccessivi	16	4,10	(3,28 – 4.92)
4. Sotto-utilizzo	12	3,08	(2,46 – 3,69)
5. Complessità amministrative	12	3,08	(2,46 – 3,69)
6. Inadeguato coordinamento assistenza	10	2,56	(2,05 – 3.08)

Tabella. Impatto degli sprechi sul servizio sanitario nazionale

*25,64 miliardi di euro calcolati proiettando la stima di Don Berwick (23% della spesa sanitaria) sui 111,475 miliardi di spesa sanitaria pubblica nel 2014

- **Sovra-utilizzo.** Consistenti evidenze scientifiche documentano l'overuse di servizi e prestazioni sanitarie inefficaci, inappropriate e dal *low-value* a tutti i livelli dell'assistenza e da parte di tutte le professioni sanitarie e discipline specialistiche: farmaci, test diagnostici, visite specialistiche, ricoveri ospedalieri. Tuttavia, il sovra-utilizzo di prestazioni inappropriate, in particolare quelle diagnostiche, non può essere giustificato solo dalla medicina difensiva, alla quale si affiancano altre determinanti: l'ipotrofia del ragionamento ipotetico-deduttivo e il prevalere della strategia diagnostica esaustiva, le perverse logiche di finanziamento e incentivazione di aziende e professionisti basate sulla produzione – e non sull'appropriatezza – delle prestazioni,

la medicalizzazione della società che genera continui atti di fede per la tecnologia, le crescenti aspettative di cittadini e pazienti per una medicina mitica e una sanità infallibile, il continuo turnover delle tecnologie che spesso immette sul mercato false innovazioni, decisioni e prescrizioni non sempre immuni da conflitti di interesse, le sentenze giudiziarie discutibili e gli avvocati senza scrupoli che contribuiscono a incrementare il contenzioso medico-legale⁶.

- **Frodi e abusi.** Negli anni si è radicata in Italia una vasta rete del malaffare che sottrae preziose risorse alla sanità pubblica, particolarmente esposta a fenomeni opportunistici, perché caratterizzata da un inestricabile mix di complessità, incertezze, distorsione delle informazioni scientifiche, qualità poco misurabile, conflitti di interesse, corruzione, estrema variabilità delle decisioni cliniche, manageriali e politiche. Tutti questi fattori rendono il sistema poco controllabile: di conseguenza, ingenti quantità di denaro sono esposte a condizionamenti impropri, che determinano varie tipologie di frodi, abusi e illeciti, sottraendo risorse preziose al SSN. Da non dimenticare, infine, i conflitti di interesse che favoriscono la diffusione di interventi sanitari inefficaci e inappropriati e alimentano svariati comportamenti opportunistici, che solo raramente sconfinano in frodi e abusi di rilevanza penale.
- **Acquisti a costi eccessivi.** La limitata implementazione dei prezzi di riferimento e l'assenza di regole ben definite su scala nazionale fanno sì che i costi di acquisizione delle tecnologie sanitarie (farmaci, dispositivi, attrezzature, etc.), oltre che di beni e servizi non sanitari (lavanderia, mensa, pulizie, riscaldamento, utenze telefoniche, etc.), siano molto più alti del loro valore reale, con differenze regionali e aziendali assolutamente ingiustificate. Le "relazioni pericolose" tra questa categoria di sprechi e la precedente sono ben documentate a tutti i livelli.
- **Sotto-utilizzo.** L'inadeguato trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica e all'organizzazione dei servizi sanitari determina l'*underuse* di interventi sanitari efficaci, appropriati e dall'high value. Il sotto-utilizzo ritarda o impedisce la guarigione dei pazienti, aumenta le complicanze, determina ricoveri ospedalieri e interventi sanitari più costosi, genera assenze dal lavoro. Il sotto-utilizzo include anche la lotta contro stili di vita e comportamenti individuali che danneggiano la salute e per i quali esistono opportunità di prevenzione.
- **Complessità amministrative.** Il sovraccarico di obblighi burocratici sottrae tempo prezioso ai professionisti sanitari in un contesto dove, paradossalmente, i costi del personale amministrativo rappresentano una consistente voce di spesa del SSN. Questa categoria di sprechi è generata da processi che aggiungono costi senza generare value, in particolare conseguenti a un mix tra eccessiva burocratizzazione, scarsa informatizzazione, ipertrofia del comparto amministrativo e mancata standardizzazione di tutti i processi non clinici con relative procedure.
- **Inadeguato coordinamento dell'assistenza.** Gli sprechi si verificano sia tra ospedale e cure primarie, con assistenza del paziente in setting a eccessivo consumo di risorse rispetto ai bisogni, sia tra i vari servizi dello stesso setting per mancata standardizzazione dei percorsi assistenziali. Gli sprechi sono particolarmente evidenti per i pazienti con malattie croniche, nei quali l'assistenza a livello di cure primarie richiede un'appropriata integrazione con interventi specialistici e ricoveri ospedalieri.

Per superare la cultura ospedale-centrica e la sterile dicotomia ospedale-territorio è indispensabile una ri-programmazione sanitaria in grado di assicurare una variabile articolazione di setting assistenziali per intensità di cura, riorganizzando i servizi con modelli sovra-aziendali in grado di condividere percorsi assistenziali, tecnologie e competenze professionali, oltre a modalità avanzate di integrazione socio-sanitaria.

In una fase successiva è stato sviluppato il framework per il disinvestimento, già oggetto di un protocollo di intesa siglato con l'Agenas⁷: l'analisi dettagliata delle sei categorie, dimostra che per attuare un disinvestimento efficace è indispensabile un approccio di sistema. che partendo da una regia nazionale, attraverso le autonomie regionali, deve estendersi a cascata all'organizzazione ed erogazione di servizi e prestazioni a livello delle aziende sanitarie, tenute a coinvolgere attivamente professionisti sanitari e cittadini, in particolare per le categorie di sprechi fortemente connessi con l'eccesso di medicalizzazione e l'inadeguato trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica, ovvero il sovra e il sotto-utilizzo di interventi sanitari).

Se oggi vogliamo realmente mantenere un modello di sanità pubblica, equa e universalistica, il tema della sostenibilità deve essere posizionato su un orizzonte temporale più ampio su cui effettuare una programmazione di medio-lungo periodo, partendo da alcune ragionevoli certezze:

- Il DEF 2015 lascia intendere che la percentuale del PIL destinato alla sanità pubblica diminuirà sino al 2020 (6.6%) per poi tornare a crescere⁸. In ogni caso, considerato che tutti i governi europei stanno disinvestendo dalla sanità, l'incremento complessivo del FSN sino al 2025 difficilmente sarà superiore ai 10 miliardi di euro.
- La spesa privata out-of-pocket (€ 33 miliardi nel 2014) difficilmente potrà aumentare oltre € 1 miliardo/anno considerato il notevole impoverimento della popolazione; possibile solo che il carico sui cittadini venga alleggerito da un ingresso ben gestito del pilastro assicurativo nel SSN.
- In assenza di un'adeguata riorganizzazione dell'assistenza, le eventuali risorse aggiuntive (pubbliche e private) finirebbero in parte per alimentare gli sprechi.
- Una consistente quota della spesa sanitaria può essere "riqualificata" attraverso il processo di disinvestimento da sprechi e inefficienze e riallocazione in servizi essenziali e innovazioni.

Considerato che, secondo le stime della Fondazione GIMBE⁹, il tendenziale a 10 anni identifica nella riqualificazione della spesa sanitaria la principale fonte di incremento di risorse per il SSN, è indispensabile che le Istituzioni diano chiari segnali di voler realmente preservare un servizio sanitario pubblico, equo e universalistico. In particolare al Governo spetta:

- Offrire ragionevoli certezze sulle risorse da destinare alla sanità pubblica, nella consapevolezza che il definanziamento si sta pericolosamente avvicinando a limiti che riducono l'aspettativa di vita della popolazione.
- Avviare un'adeguata governance per regolamentare l'intermediazione assicurativa, identificando quali prestazioni, idealmente solo quelle non essenziali, possono essere finanziate da risorse private.
- Rendere realmente continuo l'aggiornamento dei LEA che devono essere collegati a criteri di appropriatezza clinica e organizzativa

- Potenziare gli strumenti di indirizzo e verifica sui 21 sistemi regionali per garantire equità d'accesso a tutte le persone e coordinare il processo di disinvestimento da sprechi e inefficienze.

Dal canto loro, le Regioni, chiamate dalla Legge di Stabilità a concorrere alla finanza pubblica per € 3,98 miliardi nel 2017 e € 5,48 per gli anni 2018 e 2019, nel rispetto dei LEA e con la certezza che le risorse recuperate rimangono in sanità, devono avviare e mantenere un rigoroso processo di disinvestimento da sprechi e inefficienze, responsabilizzando e coinvolgendo attivamente le Aziende sanitarie e queste, a cascata, professionisti sanitari e cittadini. In alternativa, difficilmente i tagli per la sanità non saranno lineari perché sarà il Governo a decidere dove tagliare, come previsto dalla stessa Legge di Stabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Muir Gray JA. How To Get Better Value Healthcare, 2nd ed. Oxford: Offox Press LTD, 2011.
2. OECD Reviews of Health Care Quality: Italy 2014. Disponibile a: www.oecd.org/els/oecd-reviews-of-health-care-quality-italy-2014-9789264225428-en.htm. Ultimo accesso: 7 gennaio 2016.
3. Fondazione GIMBE. Salviamo il Nostro SSN. Disponibile a: www.salviamo-SSN.it. Ultimo accesso: 7 gennaio 2016.
4. Berwick DM, Hackbarth AD. Eliminating waste in US health care. JAMA 2012;307:1513-6.
5. Cartabellotta A. Disinvestire e riallocare: la chiave per la sostenibilità del SSN. Un approccio sistematico alla riduzione degli sprechi. Evidence 2015;7: e1000108.
6. Cartabellotta A. Less is more: un approccio di sistema alla medicina difensiva. Quaderni di Monitor 2015.
7. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Protocollo d'intesa tra Agenas e Gimbe contro sprechi e inefficienze. Disponibile a: www.agenas.it/protocollo-d-intesa-tra-agenas-e-gimbe-contro-sprechi-e-inefficienza. Ultimo accesso: 7 gennaio 2016.
8. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Documento di Economia e Finanza (DEF) 2015. Disponibile a: www.mef.gov.it/inevidenza/article_0106.html. Ultimo accesso: 7 gennaio 2015.
9. Cartabellotta A. Dal Patto per la Salute all'intesa: la Sanità pubblica e la manovra 2016. In: Sole 24 Ore. Healthcare Summit. Disponibile a: <http://eventi.ilsole24ore.com/documents/2015/5649a3af7cb55.pdf>. Ultimo accesso: 7 gennaio 2016.

Dott. Antonino Cartabellotta
Presidente Fondazione GIMBE

Per la corrispondenza: nino.cartabellotta@gimbe.org

Conferenza

24 novembre 2015

Brain renaissance: da Vesalio ai nostri giorni

M. Catani*, C. Blundo**

La vita e l'opera di Vesalio

Andrea Vesalio nacque a Brussel il 31 dicembre 1514 e morì a Zante il 15 ottobre 1564. Nel 2014 si è celebrato il quindicesimo anniversario della nascita di questo anatomista e medico fiammingo, considerato il fondatore della moderna anatomia. Vesalio fu, infatti, il primo a farsi promotore del superamento dell'antica medicina galenica, che rigettò in maniera integrale, e di una completa riscrittura delle conoscenze anatomiche e mediche, attraverso lo studio autoptico del corpo umano e la pratica della dissezione dei cadaveri perseguita con grande metodicità. Nel 1533 si trasferì a Parigi dall'Università di Lovanio per continuare a studiare medicina. A quei tempi l'Università di Parigi era un importante punto di incontro tra umanesimo e tradizione Galenica. Nella scuola medica di questa università, infatti, la maggior parte dei testi di anatomia apparteneva ai lavori di Galeno di Pergamo che era stato un'autorità indiscussa nell'insegnamento dell'anatomia per oltre un migliaio di anni. La legge romana aveva proibito la dissezione del corpo umano costringendo Galeno a effettuare le sue osservazioni anatomiche su animali, maiali, oche e scimmie. A Parigi Vesalio seguì con passione e diligenza gli insegnamenti dei suoi docenti (in particolare Sylvius che ricorderà nel *De Humani Corporis Fabrica*) ma successivamente non fu soddisfatto dell'insegnamento ricevuto in quel periodo; a Parigi infatti l'anatomia veniva insegnata in modo tradizionale, con gli anatomisti che, seduti in posizione rialzata rispetto al tavolo settorio, - su cui intanto un barbiere procedeva a dissezionare il cadavere - leggevano agli studenti testi di Galeno e non si curavano dei tessuti e degli organi messi allo scoperto ai loro piedi. Vesalio era invece molto più propenso allo studio diretto del corpo umano: utilizzò così, come facevano molti studenti, il Cimitero degli Innocenti per procurarsi materiale per studiare le ossa. A questo proposito, nel *De Humani Corporis Fabrica*, racconta come in questo cimitero fosse possibile trovare una grandissima quantità di ossa; come egli fosse diventato talmente esperto da poter scommettere di riconoscerle tenendo gli occhi bendati ed utilizzando solo il tatto; come questa esperienza nel cimitero fosse necessaria in mancanza di un vero insegnamento su questa parte della medicina. Anche se la formazione e la ricerca di Andrea Vesalio si mossero inizialmente nel solco della tradizione galenica, Vesalio durante il soggiorno parigino, cominciò ad avvertire una sempre maggiore insofferenza verso le descrizioni dell'anatomia del corpo umano effettuate da Galeno a causa delle differenze anatomiche tra l'uomo e gli animali.

Nel 1536 Vesalio lasciò Parigi e dopo essere stato a Lovanio per un breve periodo, cominciò a sognare di venire in Italia che era allora la culla della conoscenza medica. Vesalio arrivò a Padova nell'estate del 1537 dove ottenne la laurea in medicina con il massimo dei voti. Venezia, che all'epoca governava Padova, nel 1537 gli assegnò la cattedra di anatomia e chirurgia presso l'Università di Padova già dopo la sua prima lezione che tenne all'indomani del conferimento del titolo di Dottore in Medicina.

Vesalio fu autore del *De humani corporis fabrica libri septem* (meglio nota come *Fabrica*), prima opera scientifica di anatomia, pubblicata nel 1543 a Venezia, arricchita da una variegata rassegna di disegni e illustrazioni del corpo umano. Sempre a Venezia conobbe Jan Stephan Van Calcar, un artista fiammingo venuto a formarsi nella bottega di Tiziano Vecellio, che realizzò, sotto la sua supervisione, le tavole del "Tabulae anatomicae sex" e forse anche molte delle 300 siligrafie anatomiche del "*De humani corporis fabrica*". L'opera, *summa* del pensiero vesaliano post-galenico, fu ripresa per la gran parte, nel corredo iconografico, nell'*Historia de la composición del cuerpo humano* (1552) dello spagnolo Giovanni Valverde, che contribuì a diffondere nei paesi di cultura ispanica l'opera del Vesalio.

La confutazione di molte teorie galeniche divenne uno dei punti chiave del *De humani corporis fabrica*. Diffondendola, Vesalio era ben consapevole delle controversie che ne sarebbero nate: era infatti la prima volta che qualcuno osava confutare le teorie di Galeno, fino ad allora considerato, quasi dogmaticamente, autorità assoluta della scienza medica. Molti medici infatti criticarono l'opera di Vesalio, in particolare il suo passato maestro Jacobus Sylvius. Ma ci furono anche molti sostenitori, tra i quali il più autorevole fu Gabriele Falloppio. Un esempio del processo di maturazione e di progressivo affrancamento di Vesalio dall'accettazione acritica delle teorie galeniche durante il periodo padovano è costituito dal problema della *rete mirabile*. Questa struttura anatomica era uno degli elementi fondamentali su cui poggiava la fisiologia galenica; secondo questa, lo spirito vitale, formatosi nel cuore per affinamento dello spirito naturale originatosi nel fegato, veniva portato alla base del cervello dalle arterie carotidi, che qui si sfioccavano in un intricato reticolo vasale, la *rete mirabile* appunto. In tale sede lo spirito naturale veniva ulteriormente affinato, trasformandosi in spirito animale che, distribuito attraverso i nervi periferici ritenuti cavi, dotava il corpo di sensibilità e movimento. La *rete mirabile* costituisce una riprova di come l'osservazione galenica fosse basata sullo studio di altre specie animali: questa formazione anatomica, infatti è molto evidente negli ungulati mentre non esiste nell'uomo. A tale riguardo Vesalio nella *Fabrica* del 1543 riconosce l'errore compiuto e ne analizza con spirito critico la causa:

«Quante, spesso assurde cose sono state accettate in nome di Galeno ... Tra queste quel mirabile plesso reticolare, la cui esistenza viene costantemente sostenuta nei suoi scritti e di cui i medici parlano continuamente. Essi non lo hanno mai visto, ma tuttavia continuano a descriverlo sulla scorta dell'insegnamento di Galeno. Io stesso sono ora realmente meravigliato per la mia (precedente) stupidità [...] Causa la mia devozione a Galeno non intrapresi mai una pubblica dissezione di una testa umana senza contemporaneamente servirmi di quella di un agnello o di un bove per mostrare che non riuscivo a riscontrare in alcun modo nell'uomo [...] e per evitare che gli astanti mi rimproverassero di essere incapace di trovare quel plesso a tutti loro così ben noto per nome. Ma le arterie carotidi non formano affatto il plesso reticolare descritto da Galeno».

Nella *Fabrica* Vesalio respinse altri importanti aspetti della neuroanatomia di Galeno, ad esempio il concetto che i nervi fossero cavi. Con riferimento alle diverse teorie elaborate da Galeno sul funzionamento di certe strutture del sistema nervoso, Vesalio separò la fisiologia del sistema nervoso dalla speculazione filosofica, mantenendo al riguardo una posizione fondamentalmente agnostica.

Nel 1543 Vesalio presentò l'opera all'imperatore Carlo V che lo assunse subito come medico di corte. E'probabile, tra le varie spiegazioni che a tale proposito gli storici hanno dato, che Vesalio avesse deciso di abbandonare la ricerca scientifica a Padova per mettersi al servizio dell'imperatore come medico e come chirurgo. Secondo Vesalio infatti l'anatomia era solo il fondamento della medicina, mentre egli aspirava invece ad esercitare l'arte medica direttamente sul malato. Alla fine del 1544 Vesalio tornò in Belgio dove si sposò e cominciò un periodo di intensa attività, soprattutto come chirurgo militare, svolgendo molti incarichi in vari paesi europei per conto dell'imperatore. Tra il 1553 e il 1556 visse in maniera quasi stabile a Bruxelles, dove praticò in privato la professione di medico e portò avanti i suoi studi. Nel 1555 pubblicò una versione riveduta ed accresciuta della *Fabrica*. In questa nuova edizione della *Fabrica* introdusse nuove scoperte anatomiche derivanti dalla pratica continua e meticolosa della dissezione. I suoi avversari, Sylvius in testa, cercarono in tutti i modi di attaccare la sua reputazione presso l'imperatore, arrivando anche a tacciare di empietà la pratica della dissezione. Tuttavia la liceità delle dissezioni anatomiche fu confermata dai teologi dell'Università di Salamanca a cui Carlo V si rivolse per un parere.

Nel 1556, quando Carlo V abdicò, gli concesse una pensione vitalizia e lo nominò conte. Nel 1559 tornò alla corte spagnola al servizio di Filippo II. Nel maggio del 1562 riuscì a curare il principe Don Carlos, figlio di Filippo, da una brutta ferita alla testa che lo aveva ridotto in fin di vita. Questo caso mise a dura prova Vesalio, sia per la gravità della ferita, sia per le responsabilità connesse al fatto di curare il principe e sia per le ostilità che incontrò da parte degli altri medici di corte.

Cominciò così a maturare in Vesalio il desiderio di abbandonare la corte e tornare a lavorare in Italia. Questo desiderio probabilmente era già nato quando nel 1561 Gabriele Falloppio gli inviò da Padova, come omaggio, una copia della sua opera *Observationes Anatomicae*, che conteneva alcune osservazioni e critiche alla *Fabrica*. Vesalio scrisse una lettera di risposta che fu affidata per la consegna all'ambasciatore veneziano presso la corte di Filippo II. Questi fu però trattenuto in Spagna per diversi mesi a causa di altri impegni, e quando finalmente ritornò nella Repubblica di Venezia nell'ottobre del 1562, Falloppio era morto. Vesalio venne a sapere della morte del collega solo nella primavera del 1564, quando, per ragioni mai ben chiarite, partì per un pellegrinaggio verso la Terra santa. Partì da Venezia nell'aprile 1564 per la Terra Santa, molto probabilmente, una volta tornato, avrebbe riottenuto la sua cattedra di Anatomia a Padova, lasciata dallo scomparso Falloppio, ma durante il viaggio si ammalò, fu sbarcato sull'isola di Zante dove morì il 15 ottobre 1564.

Vesalio, un uomo del Rinascimento

Andrea Vesalio merita l'appellativo di Uomo del Rinascimento in quanto, sulla base delle sue dirette osservazioni, investigò e allo stesso tempo criticò le conoscenze sedimentate fin dai tempi di Galeno sul corpo umano e sulla mente. Vesalio può essere giustamente considerato il pioniere degli studi anatomici condotti direttamente sul corpo umano attraverso sofisticate tecniche di dissezione da lui stesso scoperte. Inoltre, affidandosi ai più abili cartografi e artisti del suo tempo riprodusse tutte le parti del corpo umano in mirabili disegni che ancora oggi costituiscono una tanto incredibile quanto ricca fonte di conoscenza dell'anatomia umana. Il risultato fu una nuova anatomia del corpo umano. 500 anni dopo la sua nascita le moderne scoperte scientifiche e tecnologiche hanno permesso di studiare la anatomia umana con una incredibile risoluzione spaziale e temporale. Tuttavia l'approccio alla moderna neuroanatomia, anche se basato su strumenti tecnologicamente assai elevati, molto deve alla filosofia ed alla metodologia di Vesalio. Anche la storia della medicina, come tutta la storia, aiuta a comprendere le radici delle neuroscienze. In questo senso i diversi capitoli di "Brain Renaissance" permettono di svolgere un affascinante viaggio nel cervello, un viaggio a ritroso nel tempo, dai lavori dei grandi neuropatologi dell'ottocento fino ancora indietro al Rinascimento. In questo contesto storico, così ricco di scoperte artistiche, intellettuali e scientifiche, Vesalio può essere giustamente considerato l'artefice di un Rinascimento della anatomia umana. Dalla anatomia di Vesalio alle moderne mappe dei connettomi sono passati 500 anni ma gli scritti in latino e le immagini iconografiche della *Fabrica* mantengono ancora oggi una loro attualità continuando ad esercitare un interesse ed un fascino profondi.

BIBLIOGRAFIA

Catani M, Sandrone S. Brain Renaissance. From Vesalius to modern Neuroscience. Oxford University Press, 2015

*Prof. Marco Catani, Neurologo e Neuropsichiatra, King's College di Londra. Direttore del Natbrainlab.

**Dott. Carlo Blundo, Dirigente Neurologo, Dipartimento di Neuroscienze, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma.

Per la corrispondenza: cablu@tin.it

Conferenza

01 dicembre 2015

Il ruolo della genetica in ambito forense

P. Grammatico

L'utilizzo del DNA in ambito forense nasce nel 1985 quando Jeffreys, Wilson e Thein pubblicarono su Nature un articolo nel quale veniva descritto un metodo per caratterizzare il profilo genetico (fingerprint) di un individuo basandosi sullo studio dei polimorfismi del DNA.

Da allora, la collaborazione tra genetisti forensi, medici legali, avvocati e magistrati ha portato alla messa a punto di procedure idonee alla risoluzione di problemi sia in ambito civile sia penale.

Oggi si ricorre quindi a indagini di Genetica forense sia per l'identificazione di persone sospettate di essere responsabili di reati, per la caratterizzazione del profilo genetico di reperti umani rinvenuti ai quali è necessario attribuire un nome, nei disastri di massa siano essi naturali che dovuti ad azioni terroristiche, ma anche in procedimenti civili per accertamenti di paternità/maternità e per i ricongiungimenti familiari la cui richiesta è sempre più frequente in relazione ai flussi migratori che negli ultimi anni sono in costante aumento. Una ulteriore applicazione, fondamentale quanto quella che vede il DNA come test di riferimento per l'identificazione di soggetti colpevoli di reati, è quella dell'uso della genetica forense per lo scagionamento degli innocenti accusati per anni di delitti per i quali non sono riusciti a dimostrare la loro innocenza fino a quando non è stato accettato l'esame del DNA.

Le indagini di Genetica forense si basano generalmente sullo studio degli Short Tandem Repeats (STRs), polimorfismi di lunghezza del DNA, costituiti da ripetizioni di brevi sequenze di DNA (1-6 paia di basi) presenti in numero variabile di unità ripetitive nei diversi alleli. In relazione alle piccole dimensioni della loro sequenza di base, tali marcatori sono definiti anche microsattelliti. Per uso forense si utilizzano generalmente STRs che variano tra 3 e 6 bp e la scelta è legata al loro potere discriminativo, all'assenza di linkage e al fatto che sia nota la frequenza dei diversi alleli nella popolazione.

Genetica forense in ambito penale

E' ormai noto il ruolo che le analisi sul DNA hanno assunto nelle attività investigative ove sia necessario identificare i responsabili di omicidi, di uno stupro, o di aggressioni. Per tali indagini è possibile estrarre il DNA da diversi tipi di campioni o tracce biologiche quali

sangue, saliva, urine, liquido seminale, capelli, reperti ossei, frammenti di cute o da qualsiasi altra traccia biologica acquisita sul luogo del delitto da indumenti, oggetti o mozziconi di sigaretta. L'utilizzo dei sequenziatori automatici e la disponibilità di kit per lo studio di differenti tipi di marcatori polimorfici, sia sugli autosomi, sia sul cromosoma X o Y, sia sul DNA mitocondriale, consentono oggi, in un tempo molto limitato, di ottenere il profilo genetico del campione analizzato e confrontarlo con quello dei sospettati e delle vittime per fornire ai Giudici le prove necessarie alla risoluzione dei casi.

Per questo tipo di indagini, oltre alle procedure seguite in laboratorio ed all'affidabilità delle metodiche utilizzate, riveste un ruolo fondamentale la catena di custodia che deve essere attivata sin dalla acquisizione dei campioni biologici a garanzia e a tutela dei reperti affinché non vi sia alcuna possibilità di manomissione, contaminazione e o scambio degli stessi.

In ambito penale, negli ultimi decenni, le indagini sul DNA hanno consentito anche di ottenere lo scagionamento di soggetti proclamatisi per anni innocenti ma per i quali non si era riusciti ad ottenere la scarcerazione per mancanza di elementi comprovanti la loro non colpevolezza. Sono sorti movimenti di persone che si sono fortemente impegnate per l'utilizzo del test del DNA in questi delicati casi e ne è un esempio "The Innocence Network" che nel 2015 annoverava oltre 120 casi di soggetti scagionati grazie al loro intervento, alcuni dei quali sono stati scarcerati dopo aver scontato ingiustamente decine di anni di carcere.

La Genetica forense nelle stragi di massa

Uno dei settori nei quali le analisi del DNA hanno fortemente contribuito al raggiungimento di risultati nell'identificazione individuale è quello delle stragi dovute a eventi naturali o ad atti terroristici. A livello internazionale sono ormai definiti dei protocolli che prevedono l'acquisizione di documentazione fotografica delle salme, dei campioni ma anche di abiti, gioielli o ogni altro elemento possa aiutare nel processo di identificazione delle vittime. Vengono poi acquisite, quando possibile, le impronte digitali, verificate eventuali protesi dentarie ed eseguita una autopsia addominale per documentare esiti di pregressi interventi chirurgici. Segue quindi la raccolta dei campioni biologici per l'estrazione del DNA e la definizione dei profili genetici che saranno poi confrontati con quelli dei parenti per giungere alla loro identificazione.

Genetica forense in ambito civile

Il quesito più frequente al quale il Genetista forense si trova a dover rispondere in ambito civile è quello dell'accertamento o disconoscimento di un rapporto di parentela (paternità, maternità). A tale proposito è opportuno ricordare che non ha alcun fondamento giuridico la distinzione che a volte viene fatta tra test di paternità informativo e test di paternità legale in quanto non è consentito eseguire un test di paternità/maternità su un campione biologico senza l'esplicito consenso della persona alla quale è stato prelevato. Infatti, secondo quanto emanato dal Garante per la protezione dei dati personali, acquisire campioni anonimi per l'esecuzione di test di paternità/maternità, per quanto definiti di compatibilità genetica, è un reato penale e non vi è alcuna modalità che renda tale comportamento legittimo (Rif. Autorizzazione al trattamento dei dati genetici – GU n. 3 del 4 gennaio 2013)". Oltre a quanto descritto è inoltre possibile eseguire indagini genetiche

per la determinazione di rapporti di parentela anche in assenza dei genitori per verificare l'effettiva fratellanza, il rapporto nipote/zio/nonno o verificare l'ipotesi di un'adozione talvolta celata.

Banche del DNA (DNA Database)

Le Banche del DNA hanno come obiettivo principale la lotta al terrorismo, alla criminalità organizzata e all'immigrazione irregolare. Sono contemporaneamente raccolte informatizzate di dati e collezioni di materiali biologici e, come tali, devono rispondere a precisi requisiti di tracciabilità, di riservatezza, monitoraggio e limitazioni nell'accesso ai dati. In esse sono contenuti i profili genetici estrapolati dalle tracce che sono state acquisite sulle scene del crimine, da campioni prelevati a persone sospettate, indagate o in arresto, da persone che sono state vittime di un reato o che risultano disperse e quindi anche dei loro familiari. Maggiore è il numero di profili genetici contenuti in un DNA database maggiore sarà il ruolo che i dati in esso contenuti potrà avere nelle attività investigative. Il risultato più evidente ottenuto nei Paesi che da anni hanno attivato una Banca del DNA è l'incremento consistente nella percentuale di soluzione dei casi risolti. I primi Paesi in Europa a dotarsi di una Banca del DNA furono l'Inghilterra e il Galles nel 1995 ai quali seguirono Austria e Olanda nel 1997, Germania e Francia nel 1998 e di seguito gli altri fino all'Italia che, a sette anni dal recepimento del Trattato di Prum (2005) avvenuto con la legge n. 85 del 2009, con la recente approvazione del regolamento attuativo, nel 2016 dovrebbe vedere la definitiva attivazione della Banca del DNA istituita presso il Dipartimento della Pubblica Sicurezza del Ministero dell'Interno.

Prof. Paola Grammatico
Direttore U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica
Università degli Studi di Roma "Sapienza"
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini

Per la corrispondenza: paola.grammatico@uniroma1.it

Conferenza

15 dicembre 2015

Pelle e devozione

L. Valenzano

La pelle o cute, in quanto «organo di senso e di confine», non può non essere coinvolta dal fenomeno delle religioni, qualunque esse siano, soprattutto per il loro fondamentale ruolo nella società. A questo proposito Comba E. in *Antropologia delle religioni. Un'introduzione*¹, efficacemente afferma che «le religioni si materializzano inevitabilmente nei più vari fenomeni della devozione».

Non a caso anche Ferraiuolo A., antropologo docente dell'Università di Boston, asserisce che «la pelle separa l'io dal modo esterno...luogo dinamico, teatro di intense comunicazioni tra l'individuale e il sociale. Luogo dove la concezione del corpo, apparentemente oggettiva, media con la soggettività, con le sue valenze tra il singolare e il plurale». Perciò i legami fra pelle e religione investono in maniera complessa la dimensione culturale, storica, spirituale e medica, costituendo in tal modo un capitolo affascinante e meritevole di ulteriori studi e approfondimenti.

Ed ancora Comba E. precisa che «le concezioni religiose si esprimono in simboli, miti, forme rituali devozionali e rappresentazioni artistiche, che formano sistemi generali di orientamento del pensiero e di spiegazione del mondo, di valori ideali e di modelli di riferimento».

Tra i vari aspetti, quelli di maggior interesse per il Dermatologo sono rappresentati dalle testimonianze sulla cute delle più antiche pratiche religiose. Sappiamo per esempio che, fin da 60 mila anni orsono, gli aborigeni australiani, probabilmente il popolo più antico giunto sino ad oggi alquanto poco modificato, continuano ad esprimere efficacemente sulla pelle credenze religiose e sociali sotto forma di marchiature, scarificazioni, tatuaggi, piercing etc.

Nel nostro continente una testimonianza molto significativa è quella della mummia di Oetzi, il cosiddetto "Uomo di Simulau", risalente al 5.300 a.C., che le nevi perenni ci hanno restituito perfettamente conservata e che oggi è custodita nel Museo Archeologico dell'Alto Adige. Sulla sua cute sono visibili evidenti marchiature o tatuaggi quali probabili segni di appartenenza ad una tribù, ad una etnia o forse anche ad un credo religioso.

Il rapporto fra pelle-medicina e devozione viene assai da lontano. Nelle più antiche civiltà, le due pratiche in effetti coincidevano sotto forma di atti cerimoniali, pratiche di pietà, terapie empiriche sacerdotali, pratiche salutistiche, digiuno, esaltazione etc. Così pure nella civiltà romana pelle e religione-politica sono riassunte nel concetto della Pietas: il sommo Augusto nelle cerimonie ufficiali si presenta con il capo coperto (velato), come chiara espressione del rispetto verso gli dei, la patria, i genitori e gli altri.

Ma è soprattutto nella medicina ieratico-sacerdotale di Ippocrate (V secolo a. C.) che si concretizza l'associazione fra religione, intesa come intervento divino, e salute, intesa come un complesso di pratiche mediche. Nella mitologia greca questo legame si esprime nel supremo ideale del “καλὸς καὶ ἀγαθός”, principio ispiratore che spiega anche come qualsiasi alterazione della cute possa essere intesa quale massima espressione di perdita di bellezza e bontà, ossia di salute, e quindi quale comparsa dell'evento malattia, nel senso più ampio del termine.

Il rapporto fra pelle e identità del soggetto è molto significativamente espresso anche nel mito di Ercole e Marsia. La leggenda narra che il satiro Sileno aveva osato sfidare e vincere il dio Apollo in una gara di flauto, per cui il nume sdegnato lo aveva punito con il massimo supplizio della scorticatura. Episodio poi emblematicamente rappresentato dal Tiziano nel suo magnifico dipinto “La punizione di Marsia” del 1575.

Da tutto ciò si evince che nell'immaginario collettivo la pelle è sempre più intesa come «universo corporale», secondo quanto descritto da Guillet G. in *Peau et religions*², e che la devozione sia interpretata come voto, ovvero sacrificio, nelle sue diverse declinazioni di adorazione, venerazione, applicazione, affezione, culto etc.

Ed ancor più efficacemente questo concetto è illustrato dal sommo Michelangelo nel suo capolavoro «Il Giudizio Universale» nella Cappella Sistina di Roma, in cui al centro della scena campeggia un personaggio con un coltello in mano, probabilmente San Bartolomeo, nell'atto di esibire la sua pelle scuoiata, il cui il volto è proprio quello dell'artista stesso.



Michelangelo Buonarroti, Giudizio Universale, 1541, Cappella Sistina, Roma

Chiaro segno di convinzione e intensa partecipazione emotiva dell'artista al significato del sembiante-identità ed ancor più della sua alterazione o privazione.

E' evidente che la perdita della pelle sotto forma di decorticazione o scuoiamento costituisce la massima perdita dell'identità e da ciò deriva il duplice concetto di malattia

come punizione e devozione come religione. Tematica anche ripresa dai cosiddetti “scorticati di Milano”, fra cui in primis quello di San Bartolomeo, uno dei dodici apostoli condannato al supplizio dello scuoiamento, e come tale oggi considerato Patrono della Dermatologia. Analoghe pratiche si riscontrano anche in molte antiche civiltà, fra cui quella atteca, efficacemente riferite nel nel ‘500 in un celebre resoconto fatto da Cortez all’Imperatore Carlo V.

Ancora oggi l’offerta del corpo alla divinità viene praticata dai devoti di talune sette come ad esempio dagli Sokushinbutsu, monaci giapponesi seguaci dello Shugendō. Questi religiosi, attraverso la meditazione e il digiuno spingono l’ascesi fino all'estremo, divenendo così lentamente e irreversibilmente vere e proprie mummie sclerotiche, oggetto di devozione da parte degli adepti.

Su un diverso piano la mancanza di pigmento o vitiligine, nella sua massima versione genetica ossia l’albinismo totale o universale, in talune popolazioni africane è ancora oggi interpretata come una malefica espressione diabolica. Perciò in Burundi, Zimbabwe e Tanzania, i nero-albini per la loro diversità di colorito, sono considerati “zeru-zeru” ossia figli del diavolo e come tali devono essere protetti ed isolati dalla loro comunità, perchè possibili vittime di fanatiche violenze e mutilazioni fino alla morte. Addirittura è diffusa la credenza che il rapporto sessuale con una vergine albina possa guarire l’AIDS.

In una importante relazione al Congresso Nazionale di Dermatologia del 2015 ad Amantea, Luigi Bruni³ sostiene che il dermatologo possa e debba essere necessariamente un osservatore privilegiato di queste situazioni e delle relative espressioni cliniche. Precisa inoltre che «i movimenti epocali delle popolazioni portano con sé anche le esigenze legate all’esercizio delle religioni, razze ed etnie di appartenenza. La pratica di una religione, confessione, culto o appartenenza a una setta, è accompagnata da riti, rituali, cerimonie o celebrazioni che scandiscono la vita dei praticanti. La loro frequenza e la loro durata sono variabili, ma possono provocare dermatosi specifiche».

Sul piano classificativo e clinico-morfologico, i legami fra cute e devozione possono essere distinti in diretti (causa-effetto) ovvero le dermatosi devozionali; indiretti (mediati) ovvero manifestazioni cutanee in stigmatizzati, mistici, dermopatie diaboliche; oppure interessare il rapporto fra pratiche religiose e salute (preghiere, intercessioni, guarigioni, miracoli).

Certamente più comuni e frequenti sono le cosiddette “dermatosi devozionali”, di cui le più ovvie e banali sono quelle fisiche e traumatiche per ripetizione di gesti, rituali, indumenti etc. Queste possono essere sia legate alle modalità di preghiera, variabilmente definite “noduli del priore”, “prayer’s marks”, “pew blister” etc., ma ancor più alle modalità di abbigliamento come hijab, burka, turbanti, acconciature etc.

Altrettanto frequenti le dermatosi devozionali irritative e allergiche (contatti irritanti o allergizzanti) dovute all’azione di profumi cerimoniali, cosmetici rituali, tatuaggi temporanei o permanenti e molte altre sostanze coloranti impiegate nei diversi riti.

Negli adepti di religioni che prevedono pellegrinaggi, grandi spostamenti di massa, abluzioni, immersioni in acqua etc., si possono facilmente riscontrare specifiche dermopatie infettive quali micosi, piodermiti anche meticillino-resistenti (SARM), virosi e parassitosi, di solito ricollegabili ad ambienti inadeguati ed intensa promiscuità umana e

animale. Addirittura nelle ormai rare pratiche di sacrificio animale è possibile la comparsa dell'ectima contagioso (ORF) o di altre infezioni polimicrobiche. Queste ultime si possono osservare anche nel corso di circoncisioni rituali, spesso effettuate da personale non qualificato e in situazioni ambientali ed igieniche inadeguate.

Certamente molto più complesse e misteriose sono le dermatosi devozionali che compaiono in un contesto di delirio mistico (lesioni autoinflitte, patomimie, stimmate, transverberazioni...) e che sembrano confermare il tanto invocato principio del «valore individuale e sociale della sofferenza che emerge nell'ambito di rituali cruenti e dolorosi». A questo proposito Jacques Martel in *Les saints, la peau et les images*⁴, descrive le stimmate come «piaghe di piccola taglia e arrotondate, ulcerate o cicatriziali, anche triangolari, croste rilevate e rotondeggianti, asciutte o umide, più raramente bolle emorragiche o ecchimosi. Costantemente dolorose, spesso sedi di secrezioni siero emorragiche o francamente sanguinanti...nel linguaggio religioso, ferite o cicatrici che compaiono misteriosamente sulla cute di mistici, nelle sedi delle piaghe di Cristo (mani, piedi, costato...), causa di sofferenze e resistenti ad ogni trattamento medico».



Talune complesse ed oscure patologie da delirio mistico, quali porpora psicogena, ematoidrosi, emolacria etc., sono ancora oggi oggetto di molte indagini, studi e pubblicazioni in diversi Paesi del mondo^{5,6}.

Due importanti dermatologi di scuola francese, Kluger N. e Cribier B.⁷, hanno analizzato il complesso caso di San Francesco, Patrono d'Italia.

A questo punto si pone un interrogativo: esiste realmente un rapporto tra pratica religiosa e salute umana? Secondo l'OMS esisterebbe «un'influenza della preghiera sulla salute globale». In effetti la preghiera di intercessione sarebbe in grado di produrre un beneficio in termini di serenità, rilassamento, abbassamento della soglia del dolore e del prurito, ottimismo e benessere. Nella medesima direzione Martel J. parla di «interrelazione fra psiche e sistema immunitario»⁸ ed insieme a Cribier B., Halioua B., Kluger N.⁹, ipotizza che la fede possa essere considerata addirittura una medicina alternativa. A questo proposito la Société Française des Sciences Humaines sur la peau si chiede persino se la preghiera possa avere efficacia anche a grande distanza.

Alla luce di quanto esposto, ed in attesa di ulteriori indispensabili approfondimenti su una materia tanto complessa, oscura ed intricata, possiamo comunque concordare con il già citato Ferraiuolo A., quando asserisce che «la pelle è, e rimane, il confine molto dinamico tra l'io e il mondo, luogo delle metamorfosi fisiche e simboliche... mediante le quali il corpo si trasforma, e con esso, si modifica il tessuto sociale che lo circonda».

BIBLIOGRAFIA

1. Comba E. Antropologia delle religioni. Un'introduzione. Bari: Edizioni Laterza, 2008
2. Guillet AG. L'âme à fleur de peau: la peau et l'empreinte religieuse. Ed Albin Michel, 1995
3. Bruni PL. Dermatosi devozionali. Atti XV Congresso Nazionale ADMG "Non solo pelle". Amantea 1-3 ottobre 2015
4. Martel J. Le grand dictionnaire des malaises et des maladies. 1950
5. [Manonukul J](#), [Wisuthsarewong W](#), [Chantorn R](#), [Vongirad A](#), [Omeapinyan P](#). Hematidrosis: a pathologic process or stigmata. A case report with comprehensive histopathologic and immunoperoxidase studies. [Am J Dermatopathol](#) 2008; 2: 135-9
6. Praveen BK, Vincent J. Hematidrosis and hemolacria: a case report. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 109-11
7. Kluger N, Cribier B. Stigmata: From Saint-Francis of Assisi to idiopathic haematidrosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2013; 140: 771-7
8. Martel J. Interrelazione fra psiche e sistema immunitario. Journées Dermatologiques de Paris, 12 Dic 2012
9. Cribier B., Halioua B., Kluger N, Martel J. Dans la peau du Dévot: regards dermatologiques sur la religion. Journées Dermatologiques de Paris 10-14 dicembre 2013

Prof. Luigi Valenzano, già Primario Dermatologo Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma.

Per la corrispondenza: valenzano@tiscali.it

Simposio

12 gennaio 2016

Clostridium difficile: una infezione emergente

MODERATORE: Laura Gasbarrone

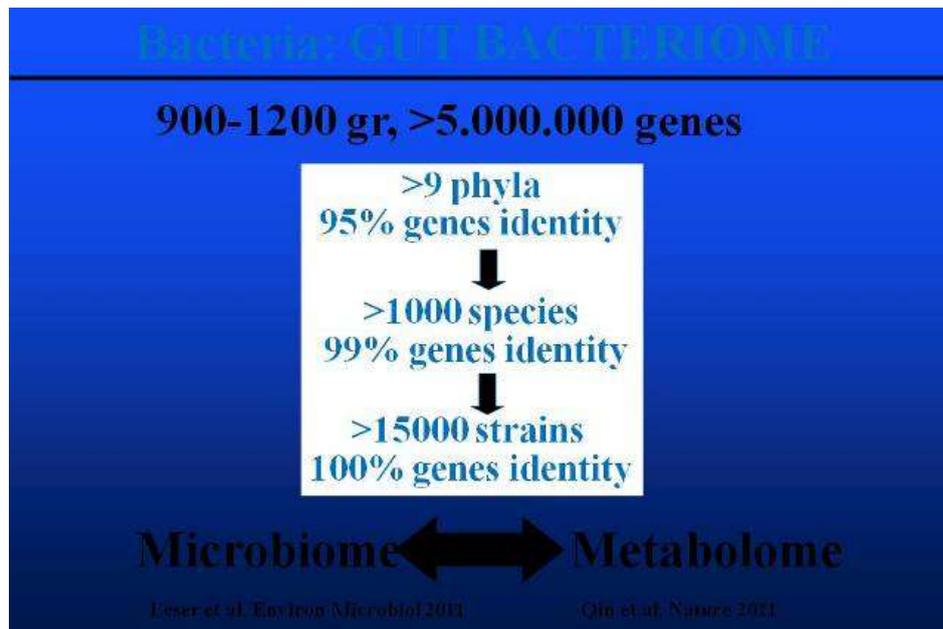
Il microbiota intestinale nel normale, nella patologia e nelle diverse età

***G. Gasbarrini, **V. Gerardi, **G. Ianiro, **V. Tesori, **L. Lopetuso, **C. Binda, **A. Gasbarrini**

Ai nostri organi ed apparati se ne deve aggiungere un altro: il Microbiota intestinale e cioè l'enorme e variegato quantitativo di germi normalmente presenti nel canale digerente dove svolgono attività essenziali per la corretta sopravvivenza, ma che possono anche interferire profondamente nelle attività fisiologiche, quando fra essi alcune specie prendono il sopravvento provocando patologie che impediscono agli stessi organi interessati di tenere sotto controllo il microbiota.

I germi, in realtà, sono numerosissimi anche in molti altri organi e sedi: nell'apparato respiratorio, in quello uro-genitale, sulla cute, ma quelli del canale digerente sono particolarmente importanti per la loro capacità di controllare e di condizionare la maggior parte delle funzioni vitali, quali quella assorbente e quella metabolica, quella immunologica e quella ormonale.

Se volessimo analizzare più in dettaglio gli organi che fanno parte dei suddetti apparati, una particolare attenzione può essere rivolta all'apparato digerente, costituito specificamente dal canale alimentare (esofago, stomaco, intestino tenue e crasso), dal fegato con le vie biliari e dal pancreas, e che, oltre ad avere numerosissime funzioni ed attività (assorbimento, secrezione esocrina ed endocrina, immunologica e di trasporto), è quello più strettamente legato ed in contatto con i 1500 g di germi che in un individuo sano di altezza e peso medio sono contenuti nel lume intestinale (Fig. 1).



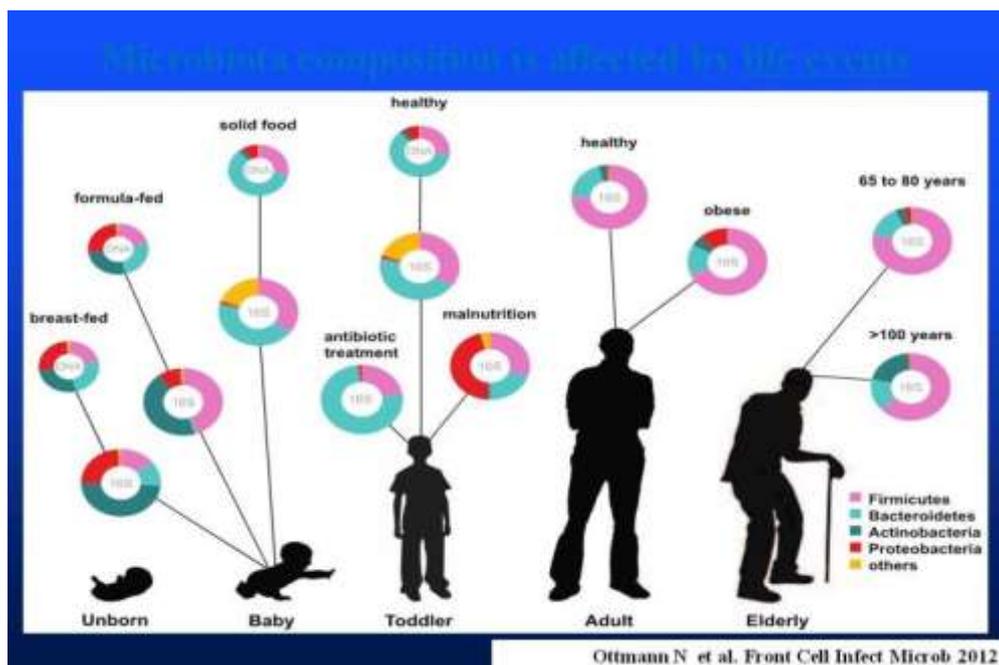
E' per questo che si può dire che questo complesso ecosistema costituisce, quasi, un vero e proprio organo in stretto, ma non in assoluto, contatto con la parete digestiva. Esso interferisce sul mantenimento della cosiddetta "infiammazione fisiologica" condizionando il corretto assorbimento, in rapporto, fra l'altro, con la permeabilità della membrana digestiva e stimolando la produzione e la funzione degli ormoni digestivi. È per questo che bisogna studiarlo, conoscerlo, mantenerlo nella propria integrità, evitando, per quanto possibile, che si modifichi nelle sue qualità e quantità, sì da provocare patologie locali e sistemiche.

Il simposio odierno è, in realtà, volto allo studio di un particolare Batterio, il *Clostridium difficile*, assai pericoloso per i suoi effetti infettivi, sino a provocare la morte. Verranno prese in considerazione le principali caratteristiche della malattia, i metodi per identificare il germe, la terapia fino al trapianto di feci, ma abbiamo ritenuto opportuna una sintetica premessa sul Microbiota intestinale, soprattutto per cercare di comprendere perché i vari germi che lo compongono, anche quando sono profondamente alterati nella loro composizione ma restino costituiti dalle popolazioni abituali, possono provocare alterazioni metaboliche, immunologiche ed infiammatorie, ma non infettive.

Innanzitutto cerchiamo di collocare il Microbiota intestinale, insieme all'epitelio intestinale e al sistema immunitario della mucosa, nell'ambito di una entità morfo-funzionale in delicato equilibrio, responsabile non solo della integrità dell'apparato gastroenterico, ma più in generale, della salute dell'individuo "in toto".

Per avere un'idea concreta della numerosità e della eterogeneità dell'intero universo microbico intestinale, basti considerare che l'habitat intestinale ospita oltre 1.500 specie diverse di microorganismi e che il numero di cellule microbiche residenti nel lume è dieci volte maggiore del numero di cellule eucariotiche dell'intero organismo, pari a oltre 1 Kg di peso corporeo. Un ulteriore livello di complessità è rappresentato dalla diversità spaziale e temporale della flora batterica: tale ecosistema non solo è quali/quantitativamente diverso a seconda dei vari livelli del tratto intestinale, ma si

modifica in relazione allo sviluppo, all'età e all'influenza di fattori ambientali e dietetici¹ (Fig. 2).



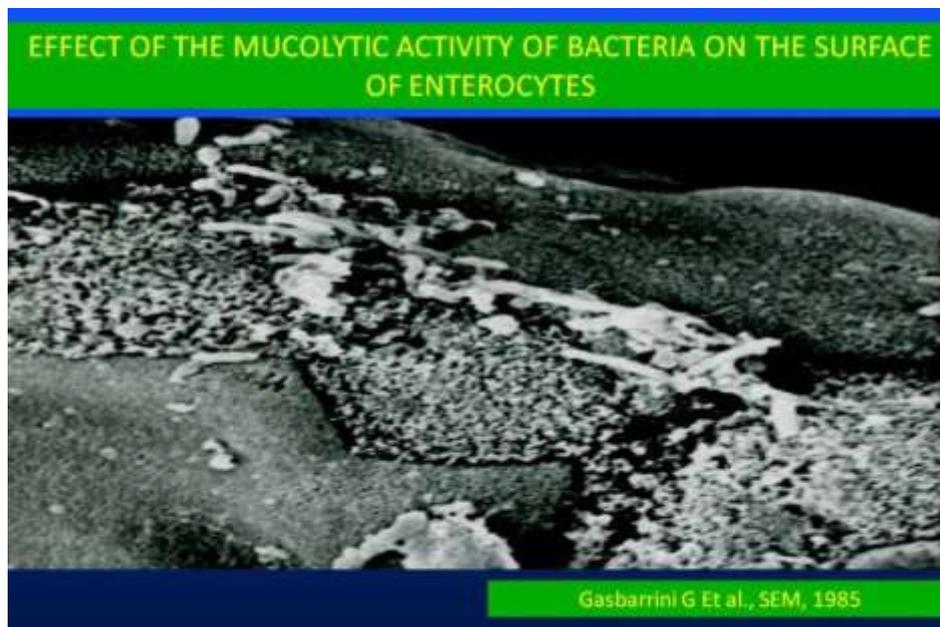
Immediatamente dopo la nascita l'intestino incontra i primi germi presi dalla placenta durante la vita intrauterina, ma poi viene sempre più colonizzato, a partire dall'orofaringe, dalle popolazioni batteriche presenti nei diversi ecosistemi che il neonato incontra².

Dopo 3-4 settimane, la flora batterica assume la composizione definitiva, che varia a seconda del tratto intestinale considerato. Essa, infatti, è quantitativamente scarsa a livello gastrico, duodenale e digiunale, ove è prevalentemente costituita da microrganismi aerobi Gram+ (lattobacilli ed enterococchi Gram+) di provenienza oro-faringea³.

A livello ileale, la concentrazione aumenta fino a 10^{5-10} /grammo ed è costituita soprattutto da coliformi. Un brusco aumento della concentrazione batterica si realizza dopo la valvola ileo-cicale, ove sono presenti soprattutto Bacteriodes, Bifidobatteri, Clostridi e Lattobacilli⁴.

Lo studio della flora intestinale, usando approcci molecolari, ha rivelato una variabilità microbica di cui si ignorava l'esistenza. Infatti un terzo circa dei germi che fanno parte del Microbiota intestinale sono quelli acquisiti, in particolare dalla vagina della mamma, nei primi mesi di vita, mentre gli altri due terzi variano a seconda dei fattori ambientali, e possono rapidamente modificarsi per vari motivi: digiuno, dieta, stress, ecc.. Al momento, tuttavia, tali tecniche sono applicabili solo in alcuni grandi Centri e sono sicuramente costose rispetto alla classica coltura delle feci, per cui solo un reale impegno su questo versante permetterà di svelare i misteri del microcosmo presente nel nostro intestino⁵.

Va premesso che i germi svolgono una azione più efficace in condizioni di diminuzione del muco intestinale, sì da rendere possibile un vero contatto con rapporti diretti fra loro e le cellule assorbenti dell'intestino (Fig. 3).



Le principali funzioni svolte dalla flora batterica sono certamente di tipo metabolico, trofico e di regolazione dell'immunità mucosale e sistemica. I batteri sono infatti coinvolti nei meccanismi di fermentazione dei carboidrati con produzione di acidi grassi a catena breve (SCFA – acetato, butirato e propionato), che rappresentano la principale fonte di energia per i colonociti e sono coinvolti nella regolazione della loro proliferazione e differenziazione.

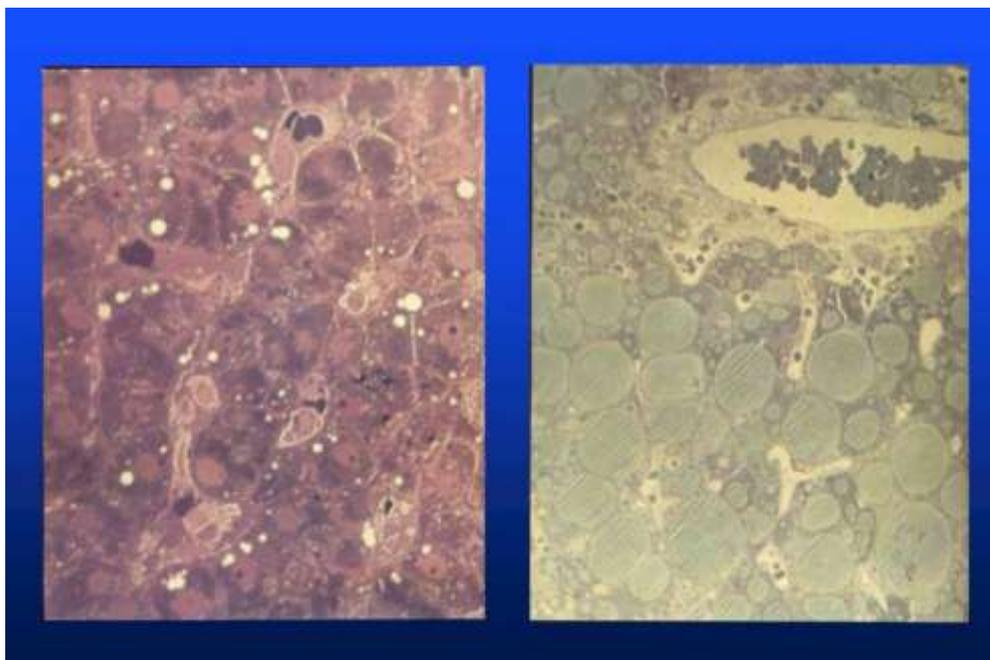
Anche il metabolismo anaerobico di peptidi e proteine induce la formazione di acidi grassi a catena breve, ma, al tempo stesso, produce intermedi biochimici potenzialmente tossici, quali lo ione ammonio, le amine, i fenoli, i tioli e gli indoli .

I microorganismi presenti nel colon giocano un ruolo importante anche nell'assorbimento ionico, in particolare del Calcio, del Magnesio e del Ferro e nella sintesi di vitamine quali le B1, B2, B6, B12, PP, acido pantotenico e acido folico. La microflora intestinale svolge, inoltre, azione di de-coniugazione degli acidi biliari prodotti dal fegato favorendone la ricaptazione a livello intestinale e la riconiugazione a livello epatico⁶.

Per quanto riguarda invece il ruolo svolto nella regolazione del sistema immunitario, bisogna sottolineare come *il perfetto bilanciamento tra l'ecoflora intestinale, il complesso superficie epiteliale/sistema immune dell'ospite si basa su un continuo scambio di informazioni (cross-talks) tale da modulare la risposta dell'ospite*. Se da un lato infatti, il sistema immunitario deve essere in grado di riconoscere e attivarsi contro agenti patogeni, dall'altro lato è necessario che si instauri nei confronti di batteri commensali e di antigeni

alimentari, un meccanismo di tolleranza immunologica che, pur mantenendo un livello basale di infiammazione mucosale, non risulti dannosa per l'ospite⁷⁻⁹.

Alterazioni quali/quantitative dell'ecoflora intestinale che siano in grado di alterare questo delicato equilibrio sembrano coinvolte nell'insorgenza di patologie gastroenterologiche e sistemiche, quali le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD: inflammatory bowel diseases), l'atopia, il cancro del colon, la sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue e la sindrome del colon irritabile (IBS: irritable bowel syndrome). Evidenze più recenti, inoltre, sembrano dimostrarne un ruolo nelle patologie del fegato (epatosteatosi: Fig. 4), nell'obesità e nella sindrome metabolica¹⁰⁻¹⁵.



In accordo con la definizione dell'organizzazione mondiale della sanità (OMS), i probiotici sono microorganismi che, se somministrati in dosi adeguate, determinano un beneficio alla salute dell'ospite, attraverso il ripristino del corretto equilibrio microbiologico.

I probiotici possono essere divisi in:

- a) Multiceppi
- b) Ceppi singoli
- c) Misti con altre sostanze

Dal punto di vista microbiologico, la maggior parte dei probiotici sono costituiti da lattobacilli e bifido batteri, che sono in grado di produrre acido lattico a partire da residui glucidici (perciò anche denominati "fermenti lattici"). Tuttavia, ci sono anche altre specie batteriche, come il *Bacillus calusii*, che possono essere somministrate in forme di spore e con profili di sicurezza supportati da svariati anni di utilizzo, anche in popolazioni pediatriche.

Anche i lieviti possono essere probiotici, come nel caso del *Saccharomyces boulardii*, unico nel suo genere e tra i più studiati.

Per quanto si riferisce alla modulazione della flora batterica intestinale, è chiaro che la conoscenza sempre più approfondita dell'ecoflora intestinale e delle sue funzioni ci consente oggi di agire in modo terapeutico sul complesso equilibrio microbico intestinale. Allo stato attuale, antibiotici, probiotici, prebiotici e simbiotici sono gli strumenti utilizzati per modulare la flora batterica, in termini quali/quantitativi, al fine di promuovere lo stato di salute dell'organismo. Dati preliminari del nostro gruppo, scaturiti da uno studio tuttora in corso, mostrano, ad esempio, come la somministrazione di un preparato costituito da un'associazione tra beta-glucano, derivato da *Saccharomyces cerevisiae*, inositolo ed enzimi digestivi sia in grado di attenuare i tipici sintomi addominali dei pazienti affetti da dismicrobismo intestinale. Appare, quindi, possibile ipotizzare come l'azione sinergica del beta-glucano, dotato di una azione immunostimolante, e dell'inositolo, potente prebiotico, permetterebbe di contrastare la crescita della flora batterica patogena favorendo, invece, lo sviluppo di quella fisiologica.

Studi di questo tipo sono di grande interesse, in quanto è auspicabile che, in futuro, la modulazione della flora batterica intestinale, realizzata tramite strumenti diversi, quali antibiotici, probiotici, prebiotici e simbiotici, possa rappresentare un'ulteriore arma per la prevenzione e il trattamento di patologie intestinali e sistemiche, quali l'obesità e la sindrome metabolica¹⁶⁻²⁰, e le malattie digestive^{21, 22}.

In casi di profonde alterazioni del Microbiota intestinale, quale quella da infezione da *Clostridium difficile*, ma anche in casi di malattie intestinali gravi, in cui i sintomi non si risolvono con le terapie tradizionali, si può praticare un trapianto fecale .

BIBLIOGRAFIA

1. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65-80
2. Mandar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69: 30-5
3. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-5
4. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2009; 7: 688-93
5. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859– 904
6. Bourriaud C, Robins RJ, Martin L et al. Lactate is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *J Appl Microbiol* 2005; 99: 201-12
7. Fink LN, Zeuthen LH, Christensen HR, Morandi B, Frokiaer H, Ferlazzo G. Distinct gut-derived lactic acid bacteria elicit divergent dendritic cell-mediated NK cell responses. *Int Immunol* 2007; 19: 1319-27

8. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456: 507-10
9. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-94
10. Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 292-301
11. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54
12. Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1557-67
13. Cani PD, Osto M, Geurts L. Involvement of gut microbiota in the development of low grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; 3: 279-88
14. Lorenzo-Zuniga V, Rodriguez-Ortigosa CM, Bartoli R et al. Insulin-like growth factor I improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut* 2006; 55: 1306-12
15. Gigante G, Tortora A, Ianiro G et al. Role of gut microbiota in food tolerance and allergies. *Dig Dis* 2011; 29: 540-9
16. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Pecere S, Forte F, Gasbarrini A. Bacterial flora as a cause or treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 581-602
17. Prantera C, Scribano ML. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: why, when, and how. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 329-33
18. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2006; 104 (S2): S1-S63
19. Pimentel M, Morales W, Chua K et al. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2067-72
20. Garcovich M, Zocco MA, Roccarina D et al. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy: focusing on gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6693-700
21. Gasbarrini A, Gasbarrini G. The Gut Microbiota: the 4th organ of the digestive system. Composition, function and related diseases. Verduci Ed. AlfaWassermann, 2013
22. Miele L, Gasbarrini G., Giorgio V, Gasbarrini A, Grieco A. Nonalcoholic fatty liver disease as trigger of cardiovascular and metabolic complication in metabolic syndrome. 2015 IAEM Annual Conference

* Istituto di Gastroenterologia e Medicina Interna, Fondazione Ricerca in Medicina ONLUS, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica di Roma

** Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore

Per la corrispondenza: g.gasb@libero.it

Epidemiologia, diagnosi microbiologica e clinica della infezione da Clostridium Difficile

D. Orazi*, G. Parisi, A. Kohn***, L. Gasbarrone******

Epidemiologia e prevenzione della infezione da Clostridium Difficile.

L'infezione da Clostridium Difficile (CD), CD associated disease (CDAD) o infezione da CD (CDI) è una vera e propria epidemia che sta colpendo oramai tutta l'Europa in maniera abbastanza indiscriminata.

L'allarme è stato recepito anche dal Parlamento europeo¹ che nel 2014 ha ospitato l'incontro di ben 90 "tecnici" provenienti da tutto il continente, infettivologi, epidemiologi, esperti di economia sanitaria e microbiologi, per discutere di questa emergenza sanitaria, stante l'impatto medico ed economico determinato dalla infezione:

- un paziente con CDI prolunga l'ospedalizzazione mediamente per 2 settimane in più rispetto alla patologia causa del ricovero;
- dal 2006 al 2014 in tutta l'Europa sono stati registrati il 70% di casi in più, con un costo economico complessivo di 5 miliardi di euro e con ulteriori ricadute negative in considerazione di eventuali aspetti risarcitori.

La CDI costituisce una delle principali cause di diarrea acquisita in ospedale (Hospital Acquired Infection, HAI); tipicamente colpisce pazienti fragili ospedalizzati con una lunga storia di trattamenti sanitari, molto spesso anziani. Si può avere una sintomatologia da lieve a moderata, ma in molti casi sempre più frequenti l'infezione si associa a quadri gravi che talvolta hanno esito fatale: il 10 - 15% di questi pazienti va incontro al decesso circa 30 giorni dopo la diagnosi².

Il trend della infezione è in aumento sia in Europa che in Canada e negli USA, per cui il Parlamento Europeo è stato indotto ad intraprendere una risoluzione che invita gli stati membri e l'unione europea a fare di più per affrontare la CDI negli ospedali, poiché questa rappresenta una delle prime 10 cause di HAI. L'incontro del panel di esperti europei ha coinciso con la pubblicazione su The Lancet Infectious Disease di EUCLID³, uno studio multicentrico prospettico biennale sulla prevalenza della CDI in pazienti ospedalizzati con diarrea. Lo studio, che ha raccolto dati provenienti da 482 ospedali di 20 paesi in Europa, costituisce il più grande studio europeo in merito, e pone attenzione ad alcune problematiche di fondo:

- circa 40.000 nuovi casi ogni anno non vengono diagnosticati, dando luogo ad una preoccupante sottostima di rilievo
- i tassi di prevalenza sono molto più elevati di quelli riportati negli studi passati, sottolineando il trend in incremento
- la necessità di standardizzazione delle metodiche di diagnosi è quindi mandatoria.

Alcune caratteristiche del CD devono essere necessariamente riassunte per comprendere meglio le modalità di diffusione della malattia. Il CD è un batterio anaerobio

produttore di spore; il paziente infetto ospedalizzato dissemiina le spore nell'ambiente; le spore prodotte dal CD possono sopravvivere molti mesi sulle superfici degli ambienti.

La trasmissione della infezione avviene per via fecale - orale da operatori sanitari, superfici ambientali contaminate, pazienti stessi. Il serbatoio di CD è quindi costituito dalle persone infette, sintomatiche o asintomatiche (*serbatoio umano*) o dall'ambiente contaminato (*serbatoio ambientale*).

Inoltre costituiscono fattori di rischio per l'infezione specifiche situazioni, quali l'esposizione a terapia antibiotica nei mesi precedenti, in particolare fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione, clindamicina, i ricoveri ripetuti in strutture sanitarie anche di lungodegenza, così come le condizioni cliniche del paziente quali le comorbidità, l'età > 65 anni, i trattamenti chemioterapici e immunosoppressivi, la presenza di sondino naso-gastrico, la recente chirurgia di qualunque tipo e la terapia con inibitori di pompa.

Vista l'emergenza del problema, appare quindi importante prendere in considerazione le modalità per prevenire la malattia. Quali strategie di prevenzione dovrebbero quindi essere applicate? Sono fondamentali la *sorveglianza*, in genere effettuata per tutte le infezioni nosocomiali, una corretta e precoce *identificazione microbiologica* del germe, una corretta conoscenza e applicazione delle misure di *precauzione da contatto*, l'*igiene delle mani* correttamente eseguita, una buona *sanificazione ambientale*, una corretta *politica antimicrobica* ed infine l'*educazione/informazione* da parte di tutto il personale verso pazienti, visitatori, familiari. Solo il coinvolgimento e la consapevolezza di tutti gli attori in causa permette l'efficacia delle misure adottate.

Quando parliamo di CDI come *associata alle cure sanitarie*? Se la sintomatologia insorge in ambiente di ricovero dopo almeno tre giorni dalla ammissione o successivamente, o se insorge in ambiente comunitario entro quattro settimane dalla dimissione da una struttura sanitaria; si parla invece di CDI come *infezione comunitaria* se i sintomi insorgono al di fuori di qualunque ambiente di ricovero e in assenza di ricovero nelle precedenti dodici settimane, o al primo/secondo giorno di ricovero in struttura sanitaria in assenza di ricovero in strutture sanitarie nelle precedenti dodici settimane.

Le strutture sanitarie dovrebbero comunque dotarsi di un programma di sorveglianza della CDI, il cui scopo è non solo il monitoraggio locale della infezione ma anche la raccolta dati delle diverse realtà per configurare l'impatto globale determinato sui sistemi sanitari; solo l'aggregazione dei singoli dati permette di identificare caratteristiche epidemiologiche e microbiologiche complete della CDI. Mediamente in 300 strutture di ricovero europee con il 100% di occupazione di posti letto possono essere prevedibili sette casi di CDI ogni 3 mesi, ventotto in un anno, con una incidenza di tre casi di CDI/10.000 pazienti per anno. Un sistema singolo di sorveglianza dovrebbe contemplare al minimo tre mesi continuativi di rilievi, preferibilmente da ottobre a dicembre o da gennaio a marzo; è però raccomandata una sorveglianza attiva per dodici mesi, cominciando dal primo giorno del mese, ai fini della completezza dei dati raccolti.

Condurre la sorveglianza delle CDI è fondamentale per determinare i tassi di infezione specifici e fornire una misura del peso delle suddette infezioni nella struttura sanitaria.

I dati ottenuti dalla sorveglianza sono essenziali anche per valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione attuati. I tassi delle CDI possono essere un utile strumento per migliorare l'aderenza alle misure di prevenzione⁴.

Quali sono in particolare le idonee misure di prevenzione della trasmissione della CDI? In primo luogo le *precauzioni da contatto*, quindi:

- posizionare i pazienti affetti in camere singole quando disponibili;
- quando le camere singole non siano disponibili applicare il cohorting dei pazienti, raggruppando nelle stesse stanze pazienti con la stessa infezione, ma non con altri organismi epidemiologicamente rilevanti, ad esempio, VRE, MRSA;
- assicurare che i dispositivi di protezione individuale, attrezzature dedicate e prodotti per l'igiene delle mani siano prontamente disponibili;
- indossare camice monouso e guanti al momento dell'ingresso nella stanza del paziente; i guanti devono essere sostituiti immediatamente se visibilmente sporchi, dopo aver toccato o manipolato superfici o materiali contaminati o dopo il passaggio da un intervento sporco ad un intervento pulito;
- utilizzare attrezzature dedicate per l'assistenza al paziente (es.: stetoscopi, sfigmomanometri), ove possibile;
- rimuovere camice e guanti prima di uscire dalla stanza;
- effettuare sempre l'igiene delle mani quando ci si sposta da un paziente all'altro;
- effettuare l'igiene delle mani secondo CDC o WHO all'uscita dalla stanza del paziente;
- applicare le precauzioni da contatto per tutta la durata della malattia durante l'assistenza e continuare per almeno 48 h dopo la risoluzione della diarrea e se possibile fino alla dimissione del paziente;
- assicurare adeguati e specifici protocolli per la sanificazione di superfici e attrezzature: le spore del CD contaminano l'ambiente e le attrezzature utilizzate per l'assistenza e sopravvivono a lungo; le superfici e le attrezzature contaminate sono potenziali serbatoi per la trasmissione;
- dedicare presidi per l'assistenza del paziente non critico (bracciali per la misurazione della pressione arteriosa, stetoscopi e termometri etc.).

In ogni caso è fondamentale l'attenzione al problema, quindi sospettare l'infezione in ogni caso di diagnosi non chiara, ed effettuare la notifica immediata da parte del laboratorio sia al servizio di controllo delle infezioni sia alla unità operativa interessata, al fine di mettere in atto in maniera tempestiva le precauzioni da contatto. Inoltre è necessario comunicare sempre lo stato di infezione da CD durante il trasferimento del paziente ad altre strutture sanitarie sia interne che esterne in modo che possano essere ovunque implementate le precauzioni appropriate.

E' evidente quindi come la formazione degli operatori sanitari sia fondamentale: se non si conosce il problema non lo si può affrontare e contenere. E' altresì importante che anche pazienti e familiari siano edotti circa le misure di prevenzione da adottare attraverso programmi di educazione/Informazione. La misura della aderenza alle raccomandazioni del CDC e dell'OMS sull'igiene delle mani e sulla applicazione delle precauzioni da

contatto può costituire un utile indice del rischio a cui si pone ogni singola struttura sanitaria.

Diagnosi microbiologica

Il CD, bacillo anaerobio, gram positivo e sporigeno, fu descritto per la prima volta nel 1893 da Finney, successivamente identificato come *Bacillus difficilis* nelle feci di neonati asintomatici nel 1935 da Hall & O'Toole. Solo nel 1978 Bartlett riconobbe un ruolo eziologico del CD nella colite pseudo membranosa e ad alcuni anni dopo, nel 1984, risale l'identificazione delle tossine A e B prodotte da CD. Il CD può essere tossinogenico, ovvero produttore di tossina A o enterotossina e di tossina B o citotossina, oppure non produttore di tossine, quindi non tossinogenico. I ceppi tossinogenici, i soli responsabili della malattia, sono diversamente identificati a seconda della diversa produzione di tossine: possono produrle entrambe (A+ B+) o una sola (A+ B-; A- B+). Tutti i ceppi hanno in comune un enzima, la glutammato deidrogenasi (GDH), codificato da un gene molto conservato⁵.

CD è stato isolato con maggiore frequenza dal suolo (21%), animali domestici (7%) e ospedali (20%). Molto significativa è stata la positività dell'87,5% delle acque dei fiumi e del 46,7% delle acque dei laghi, così come il 50% delle piscine, 2,4% di verdure crude e 2,2% delle superfici in case private⁶.

Le spore, che sopravvivono a lungo, sono riscontrate nel 70% dei neonati, nel 3-10% dei bambini di 3 anni, nel 3% (1,5-15,4) degli adulti in comunità e nel 10-25% degli adulti ricoverati nei nosocomi, dei quali il 37-40% svilupperà diarrea.

Fattori di rischio per lo sviluppo della malattia da CD sono costituiti da:

- Età (> 65 anni, più significativo se > 80 anni); tuttavia il sistema di sorveglianza inglese nel 2007 ha rilevato un aumento del 20% di infezioni nella popolazione < 60 anni
- Terapia (chemio) antibiotica (polichemioterapia)
- Comorbidità gravi (ad es. insufficienza renale cronica, fibrosi cistica, ecc.)
- Chirurgia addominale, tubo nasogastrico
- Antiacidi, PPI (soppressione secrezione acida gastrica)
- Durata degenza, contiguità con pazienti infetti
- Reparti a rischio : oncoematologie, geriatrie⁷.

Virtualmente ogni antibiotico può essere associato con l'insorgenza di CDAD. Nella pratica alcuni antibiotici, ad esempio il cotrimoxazolo, sono raramente all'origine del problema. I fluorochinoloni (FQs) sono il fattore di rischio predominante per la diarrea associata a CD e per epidemie da ribotipo 027⁸. Terapie antibiotiche effettuate con farmaci ad ampio spettro d'azione, che alterano la normale flora batterica intestinale, riducono la

resistenza alla colonizzazione da CD. Nel 2000 l'interessante esperienza di un ospedale australiano ha evidenziato che, modificando la politica d'uso degli antibiotici, l'incidenza di CDAD è diminuita da 2,09 a 0,87 casi per 1.000 dimessi⁹. Anche ampicillina, clindamicina e cefalosporine sono considerati antibiotici predisponenti.

La malattia è causata dalle tossine A e B; l'importanza della tossina binaria rimane incerta. La diffusione di CD è ubiquitaria: 5-15% degli adulti sani può esserne portatore. Si è registrata nel tempo una aumentata incidenza: negli ospedali si ha una prevalenza del 5-25% a seconda del setting assistenziale, nelle residenze sanitarie a lungo termine si arriva al 57%, facilmente si sviluppano focolai epidemici a causa della resistenza delle spore e della trasmissione fra pazienti; in queste epidemie spesso severe l'indice di mortalità è alto, 2-20%, dipendendo dal ceppo e dall'età.

Perché quindi il CD rappresenta una emergenza? E' aumentata l'incidenza della malattia, sono aumentati i casi gravi, le ricadute e la mortalità; inoltre vi sono in circolazione nuovi ceppi epidemici ipervirulenti e resistenti agli antibiotici (FQs o MDR). Negli USA l'incidenza è passata da 3,85/1000 dimessi nel 2000 a 8,53/1000 dimessi nel 2009, con un picco in età > a 85 anni per quest'ultimo anno di circa 20/1000 dimessi¹⁰. L'Italia con 50.546 casi registrati annualmente si colloca al terzo posto dopo Inghilterra e Francia ma prima di Germania e Spagna.

Le infezioni acquisite in comunità sono in aumento: il numero dei casi descritti in letteratura è variabile, ma comunque in aumento¹¹⁻¹³.

Passiamo ad esaminare le tossine responsabili della sintomatologia clinica. La *tossina A* provoca secrezioni intestinali, danno alle mucose ed infiammazione; in vitro richiama polimorfonucleati e ciò giustificherebbe la marcata infiammazione nella colite pseudo membranosa.

La *tossina B* ha un effetto citopatico ed ha un'azione patogena 1000 volte più potente della tossina A. Vi sono comunque ceppi di CD non produttori di tossine e che non sono patogeni. Il meccanismo tossico si verifica a seguito del legame con recettori glicoproteici presenti sulla membrana degli enterociti.

La patogenicità di CD si basa sull'azione di almeno una delle due grandi esotossine prodotte e secrete dal batterio stesso, denominate tossina A (*TcdA*) e tossina B (*TcdB*), che appartengono alla famiglia delle glicotossine. Inoltre, una tossina con attività ADP-ribosiltransferasica actino-specifica, *tossina binaria* (CDT), è stata individuata ed identificata in alcuni ceppi di CD anche se il suo ruolo patogenetico non è ancora stato completamente chiarito.

Le tossine A e B sono codificate rispettivamente dai geni *tcdA* e *tcdB*. Essi sono localizzati in un locus di 19,6 KB denominato locus di patogenicità (PaLoc). Tre ulteriori geni, *tcdC*, *tcdD* e *tcdE* che codificano per un regolatore negativo (*tcdC*) e uno positivo (*tcdD*), nonché per una proteina che facilita la secrezione delle due tossine (*tcdE*) sono localizzati in questo locus.

E' del 2010 l'identificazione di un *ceppo ipervirulento* di CD e *PCR ribotype 027/North American pulse-field type 1 (NAP-1)* che ha provocato coliti severe e alto grado di

mortalità più degli altri ceppi. L'aumento della virulenza può essere dovuto alla mutazione genetica nel gene regolatore di tossina (tcdC) che provoca una iperproduzione di tossina A e B; inoltre produce una tossina binaria associata a diarrea severa. Ne derivano ceppi tossinogeni diversi in base alle diverse tossine prodotte (Tab. 1) con diversa distribuzione nelle popolazioni¹⁴⁻¹⁶.

Dei ceppi ipervirulenti lo 027 è diffuso globalmente e a partire dal 2000 è attualmente predominante negli USA, è causa di epidemie e di gravi infezioni nosocomiali, presenta una elevata produzione di tossine A e B varianti, di tossina binaria, ha una sporulazione robusta e precoce, dimostra resistenza ai FQs, il cui uso è significativamente associato a CDI da 027. E' un ceppo diffuso anche in Europa³.

La maggior parte dei ceppi ipervirulenti in EU appartiene al PCR-ribotype emergente 078, che produce tossine varianti e tossina binaria; è responsabile di infezioni in ambito ospedaliero e nella comunità in pazienti con età <60 anni, quindi causa infezioni in popolazioni considerate non a rischio. E' stato isolato anche dagli animali e dagli alimenti; ceppi umani ed animali sono geneticamente correlati.

Lo 018 non presenta variazioni nel PaLoc; è causa di outbreaks ed infezioni nosocomiali in pazienti con età >65 anni. Polmoniti ed uso di FQs sono significativamente associati ad infezioni gravi da 018; il 90% dei ceppi è MDR (ERY, MXF, RIF)^{16,17}.

In Italia in 144 isolati clinici collezionati dall'ISS dal 2007 al 2012 nel 70% dei casi era presente il ceppo 018, nel 9% il ceppo 078 e a seguire in minore percentuale gli altri. Emilia Romagna, Lombardia e Toscana erano le regioni con il maggior numero di segnalazioni.

CD è causa di infezioni anche negli animali, in cavalli, cani, maiali, vitelli; è stato isolato da in quasi tutti i mammiferi, nei polli, tacchini, ostriche; molti ceppi sono di comune riscontro sia negli uomini che negli animali, cani e maiali geneticamente correlati, tanto da ipotizzare una trasmissione zoonotica^{6,18-20}.

CD è presente anche negli alimenti, carne di manzo, vitello, maiale, pollo, tacchino, vegetali e frutti di mare, prevalentemente per i ceppi 078 e 027, ma la trasmissione dal cibo non è al momento dimostrata⁶.

La diagnosi microbiologica non è ancora uno standard per tutti i laboratori di microbiologia poiché mancano Linee Guida unificate sia a livello regionale, nazionale che europeo. Alcuni laboratori stanno rivedendo le procedure interne di isolamento del CD, altri rimangono in attesa; dubbio è il significato diagnostico della ricerca del GDH soprattutto per quei laboratori che effettuano solo la ricerca delle tossine.

La diagnosi microbiologica si effettua sul materiale fecale mediante:

- coltura per identificazione e tipizzazione del CD, per antibiogramma e tossinogenesi;
- ricerca dell'antigene mediante latex test, EIA, IC
- ricerca delle tossine mediante TCCA, EEIA, IC
- ricerca dei geni codificanti per le tossine.

Per poter effettuare test attendibili, il campione di feci deve essere idoneo: feci diarroiche, che assumono la forma del contenitore, secondo i dettami della Bristol Stool Chart (feci del tipo 5, 6, 7). Non sono idonei campioni di feci formate o il tampone rettale. Il campione deve essere inviato in laboratorio entro 1 ora dall'emissione, altrimenti può essere conservato a +4°C per non più di 48 ore. In laboratorio la conservazione a -20°C (specie in presenza di ripetuti scongelamenti) compromette l'integrità delle tossine eventualmente presenti nel campione. In caso di indagine colturale il campione può essere mantenuto a temperatura ambiente senza pregiudizio per la vitalità delle spore di CD.

Ricordiamo che vanno sottoposti al test i pazienti con diarrea se: insorta dopo 48-72 ore dal ricovero con almeno tre scariche nell'arco delle 24 ore o se presente al ricovero/insorta entro 48 ore dal ricovero se provenienti da residenze sanitarie o dimessi da non oltre 4 settimane in terapia antibiotica o con diarrea severa, specie se anziani. Il test non va chiesto in caso di paziente asintomatico o di età < 2 anni. Il test non deve essere ripetuto nel corso del trattamento e neppure a fine trattamento (test of cure).

La coltura delle feci prevede la semina del campione, previo arricchimento, su terreni selettivi/differenziali. L'identificazione di specie si avvale di semplici criteri morfologici e organolettici (aspetto delle colonie, odore caratteristico). È attualmente ritenuto il test più sensibile e anche specifico a condizione che venga saggiata la capacità degli isolati di produrre tossine (coltura tossinogenica)

A causa del tempo richiesto (coltura più identificazione) non è indicata quale test di screening. Ha un'insostituibile valenza epidemiologica.

L'esame colturale è il più sensibile, in terreno selettivo → CCFA (Cicloserina-Cefoxitina-Fruztosio Agar) dà luogo ad una tipica fluorescenza giallo-verde sotto UV. Il limite consiste nella non distinzione tra ceppi tossinogenici e non e tempo di esecuzione molto lungo (48-72 h).

Il test di sensibilità in vitro agli antimicrobici si effettua con EUCAST Clinical Breakpoint. Il 55% degli isolati clinici resistenti è multi resistente⁸.

Fino al 2010 il gold standard per la diagnosi era costituito dal test di citotossicità basato sulla ricerca della tossina B nelle feci attraverso lo studio dell'effetto citopatico su colture cellulari (cellule Vero) e conferma con test di neutralizzazione con antisiero; il tempo di esecuzione di circa 72 ore ne rende impraticabile l'esecuzione in urgenza. Quindi si eseguiva di routine il test EIAs, con tempo di esecuzione circa 2 ore, più idoneo in casi urgenti²¹.

Dal 2011 il nuovo gold standard è la ricerca diretta della tossina nelle feci; ha una ottima sensibilità. Il GDH (Glutammate DeHydrogenase) test identifica un antigene comune espresso da tutti i ceppi; è un test rapido, si esegue in 15-45 minuti, conveniente, non costoso sensibile; non discrimina tra ceppi tossinogenici e non. L'enzima GDH, codificato dal gene Dglu, è prodotto in elevata quantità sia da ceppi tossinogenici che non tossinogenici di CD, e la sua rilevazione con anticorpi monoclonali murini permette di distinguere questo GDH da quello prodotto da altre specie batteriche, compresi altri Clostridi. Il test ha un alto valore predittivo negativo²².

Per la sua praticità e affidabilità la ricerca delle tossine A e B è il test più diffuso attualmente. Rispetto al test antigenico, risente maggiormente delle modalità di conservazione del campione perché le tossine si degradano piuttosto rapidamente. Come già detto è quindi necessario recapitare il campione al laboratorio nel più breve tempo possibile o conservarlo a 2 – 8°C nel caso non si possa eseguire il test immediatamente dopo la ricezione. Dati i problemi di stabilità della tossina è necessario dotarsi di un sistema ad alta sensibilità; non tutti i kit commerciali sono uguali e le sensibilità differiscono di molto: per la tossina A da 0.63 ng/ml a 7 ng/ml, per la tossina B: da 0.08 ng/ml a 7 ng/ml .

Il NAAT è un test rapido, della durata inferiore alle due ore, sensibile, ha un minimo limite di individuazione di 10⁵ per grammo di feci. Il costo è purtroppo 5-10 volte superiore ai test EIA per la tossina A/B. Ha una sensibilità del 91% versus 67% di EIA e dell'84%-94% versus TC, simile a CCN. Individua il gene che codifica la tossina ma non la sua presenza nelle feci. E' possibile una sovra-diagnosi nei portatori asintomatici. Inoltre la diagnostica molecolare non distingue tra patogeno vitale e non vitale, determina la presenza del gene per la produzione della tossina; sono stati riportati alcuni casi pediatrici positivi alla biologia molecolare, che non hanno mai espresso la tossina; in questi casi il trattamento antibiotico probabilmente non è necessario.

Nell'aprile del 2012 in Inghilterra sono stati pubblicati gli aggiornamenti delle linee guida per la diagnosi di CD. Queste raccomandazioni sono basate sulla letteratura corrente e sui dati ottenuti dal più grande e completo studio clinico mai condotto, uno studio prospettico su oltre 12.400 pazienti. La grande quantità di campioni vagliata ha permesso di determinare con grande precisione la sensibilità e la specificità di diversi prodotti commerciali per la rilevazione di *C. difficile*: due kit immunoenzimatici per la determinazione delle tossine (EIA), un kit per la rilevazione del gene della tossina (biologia molecolare o NAAT) e un kit immunoenzimatico per la determinazione della glutammato deidrogenasi (GDH) (EIA).

Questi dati, inoltre, sono stati utilizzati per determinare l'accuratezza degli algoritmi diagnostici per la diagnosi di laboratorio della CDI e la loro relazione con il decorso della malattia (morbilità e mortalità a 30 giorni). Riportiamo le conclusioni dello studio:

1. i test per la determinazione della sola tossina non sono adatti alla diagnosi di CDI;
2. il kit per la determinazione delle tossine TechLab Tox A/B II ha mostrato una sensibilità superiore (83.2%) rispetto al kit Meridian Premier Toxin A/B (67.0%);
3. i campioni risultati positivi alla coltura tossinogenica (TC), ma negativi per al test TechLab Tox A/B II hanno mostrato risultati clinici simili a pazienti non affetti da CD; questo significa che la positività alla coltura non è sufficiente a garantire la presenza della malattia, inoltre dal confronto con i risultati clinici è emerso che lo screening NAT non è abbastanza specifico ai fini diagnostici;
4. il test in biologia molecolare non è raccomandato né come test da usare da solo (*stand-alone*) né come test di conferma dal momento che è altamente sensibile, ma manca di specificità;

5. l'algoritmo consigliato unisce GDH EIA (o NAAT / PCR) seguito da un test per la tossina che abbia la maggiore sensibilità possibile.

Nello studio il saggio di citotossicità è il metodo di riferimento che meglio definisce i veri casi di CDI. È stato seguito algoritmo in due fasi: GDH + Tox A/B; nessun test è adatto per l'uso stand-alone, compreso il test molecolare GeneXpert che mostra un basso valore predittivo positivo (VPP). Nell'ambito della diagnosi di CDI la ricerca delle tossine è determinante. Il test Alere TechLab ha mostrato prestazioni superiori rispetto al test Meridian, con una sensibilità del 83,2% e del 66,9% rispettivamente²³.

Lo studio EUCLID si propone di raccogliere i dati epidemiologici della CDI nelle popolazioni ospedalizzate in Europa che presentano diarrea per analizzare la distribuzione geografica dei ceppi di CD nei diversi paesi, l'incidenza della CDI ed eventuali problemi correlati a mancata esecuzione dei test e quindi a CDI sotto diagnosticata³.

Clinica della CDI

Il CD è molto diffuso nell'ambiente; alberga normalmente nell'acqua, nei cibi, nel suolo, nelle feci; si acquisisce attraverso l'ingestione delle spore, molto resistenti all'ambiente acido dello stomaco per poi riprodursi in forma vegetativa nel piccolo intestino; l'alterazione del normale equilibrio della flora intestinale, ad esempio in conseguenza dell'uso di antibiotici, ne permette la proliferazione. Le manifestazioni cliniche possono variare dalle forme asintomatiche del portatore, a diarrea severa, fino alla morte per colite fulminante da megacolon tossico. La variabilità della sintomatologia clinica dipende dalla interazione fra fattori protettivi, come una elevata risposta anticorpale alla tossina A, e fattori di rischio quali la presenza di comorbidità. Nel caso prevalgano i fattori protettivi, l'infezione può decorrere asintomatica o sviluppare una diarrea di lieve entità che si risolve per lo più spontaneamente in un soggetto che diventa portatore dell'infezione da CD e costituisce un possibile reservoir per la diffusione ospedaliera di CD. Nel caso prevalgano i fattori di rischio si sviluppa una CDI, che nel 60-95% dei casi in base alle condizioni cliniche dà luogo a guarigione e scarsa probabilità di recidiva, mentre nel 5-40% dei casi, in presenza di età > 65 anni, concomitanti terapie antibiotiche e serie comorbidità, può avere un decorso grave con elevata frequenza di recidive e reinfezioni.

In Europa lo 0-3% degli adulti è portatore asintomatico di CD che nello 0,6% è produttore di tossina; la frequenza aumenta in Paesi come il Giappone dove arriva al 15% della popolazione adulta. Nei pazienti ospedalizzati il numero dei portatori asintomatici arriva al 7-25% e nel caso di ceppi produttori di tossina fino al 2-8% dei ricoverati; la frequenza rimane elevata (4-20%) nei residenti in strutture sanitarie e in istituti di lunga degenza²⁴.

Si definiscono pazienti con CDAD/CDI quelli che presentano diarrea e/o megacolon/ileo paralitico in presenza di uno più dei seguenti criteri:

- Test di laboratorio positivo per tossina A o B/ o coltura /PCR positiva per ceppo tossigeno di CD
- Colite pseudomembranosa diagnosticata endoscopicamente o all'atto chirurgico
- Colite pseudomembranosa diagnosticata istologicamente.

Viene definita recidiva sintomatica un nuovo episodio entro 8 settimane dal primo. Dopo un primo episodio di CDI il rischio di recidiva è del 20%, dopo il secondo episodio è del 40% e in caso di più di due episodi successivi di CDI il rischio di recidiva sale al 60%^{25,26}.

I **fattori di rischio** per CDI possono dipendere - dall'*ospite*, più frequenti nell'età avanzata, nelle donne, in caso di comorbidità e condizioni di immunodepressione, - da *alterazione del microbiota* indotte da farmaci, antibiotici, chemioterapici, inibitori di pompa protonica immunosoppressori e da procedure invasive (chirurgia, clisteri, sondini nasogastrici), - dalla *frequenza di esposizione al CD* in seguito a ricoveri ospedalieri o in strutture sanitarie e a scarsa igiene delle mani.

La patologia è ovunque in incremento. Dati preliminari dagli USA indicano che il numero di decessi in ospedale per enterocolite da CD come causa principale di morte è passato da 793 nel 1999 a 7483 nel 2008. Nella nostra realtà dati più recenti dimostrano che i soggetti con test positivo per antigene e tossina A e B del CD sono passati da 25/10.000 ricoveri nel 2011 a 47/10.000 ricoveri nel 2012^{10,27,28}.

Oltre ai fattori di rischio già menzionati, le possibili cause dell'incremento dei casi sembrano essere il maggior numero e complessità delle procedure correlate all'assistenza, il diverso profilo di rischio dei pazienti, l'aumentata incidenza di infezioni contratte al di fuori di strutture sanitarie e la possibile selezione di ceppi ipervirulenti di CD.

I **quadri clinici** variano da *lievi/moderati* caratterizzati da diarrea e altri segni o sintomi non compresi nella definizione di severità o complicazione, *severi* definiti dalla presenza di diarrea, albuminemia < 3 g/dl e leucociti $\geq 15.000/\text{mm}^3$ o dolorabilità addominale, e *severi complicati* con febbre > 38 °C, ipotensione, distensione addominale severa, leucociti $\geq 35.000/\text{mm}^3$ o < 2000/ mm^3 , lattati > 2,2 mmol/l, stato confusionale, insufficienza d'organo e necessità di ricovero in terapia intensiva. Nelle forme severe, la mortalità totale è del 15% e quella correlata all'infezione è del 5%; nelle forme fulminanti la mortalità sale a valori intorno al 50%²⁶.

La presenza di colite ulcerosa aumenta la mortalità di oltre due volte (26% rispetto a 10%)^{28,29}.

La diagnosi corretta di CDI si fa solo in presenza di diarrea. Per tale motivo la ricerca del CD si effettua solo su feci liquide. Diversi studi hanno dimostrato che la ripetizione del test dopo un primo risultato negativo dà un risultato positivo in meno del 5% dei campioni testati; la ripetizione del test viene sconsigliata in quanto aumenta la probabilità di falsi positivi.

In caso di sospetto fondato di CDI deve essere iniziata terapia empirica indipendentemente dai risultati di laboratorio, poiché se il sospetto è fortemente fondato il valore predittivo negativo del test non è sufficientemente alto ad escludere con sicurezza l'infezione in questi pazienti²⁶. Un atteggiamento terapeutico appropriato prevede di sospendere, se possibile, qualunque trattamento antibiotico concomitante e di non prescrivere antiperistaltici se non indispensabili e solo dopo avere iniziato il trattamento antibiotico per la CDI.

Nei pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) la CDI è più spesso acquisita in comunità, senza una precedente storia di esposizione a terapie antibiotiche, più spesso in corso di trattamenti con farmaci immunomodulanti e steroidi; può essere una malattia grave con una mortalità più elevata e in alcuni casi può coinvolgere l'intestino tenue³⁰.

La presenza di ceppi tossinogenici di CD è di riscontro frequente nei pazienti con MICI in fase di remissione (8,2%) con una eterogeneità dei ceppi identificati spiegabile con l'origine comunitaria della infezione da fonti molteplici. L'elevato numero di portatori asintomatici sembra legato ad alterazioni della immunità innata, ai fenomeni di disbiosi batterica e allo stato di cronica infiammazione della mucosa intestinale presente nelle MICI³¹. Nella popolazione pediatrica con MICI il fenomeno è più evidente con una frequenza di portatori asintomatici di CD che arriva al 17%³².

Non è chiaro se il rischio di riaccensione della malattia intestinale sia maggiore nei soggetti con MICI portatori di CD. La ricerca del CD nei pazienti ospedalizzati con MICI in fase attiva va sempre effettuata, mentre non è raccomandata nei pazienti ospedalizzati con la malattia intestinale in fase di remissione; i portatori asintomatici non vanno trattati ma isolati come le forme sintomatiche³³.

In caso di colite severa, nei pazienti con MICI e sospetta infezione da CD si può iniziare simultaneamente la terapia empirica per la CDI e la terapia per la colite severa ancora prima del risultato del test di laboratorio. In caso di conferma di CDI non deve essere sospeso il trattamento steroideo o immunosoppressivo in corso per la MICI.

Dal punto di vista della gestione clinica della infezione vi sono alcune criticità per le quali necessitiamo di risposte concrete da studi clinici condotti nel "mondo reale" per poter applicare i risultati nei pazienti che si vedono nella pratica clinica. Abbiamo necessità di elementi predittivi della recidiva e della risposta alla terapia medica, soprattutto nelle forme severe e nei pazienti anziani, in vista della emergenza di nuovi ceppi batterici e di criteri clinici per selezionare i pazienti da avviare a colectomia urgente. Una parziale risposta a questi quesiti ci viene dalla recente proposta e validazione di uno score (ATLAS) basato su cinque variabili cliniche e di laboratorio, misurate al momento della diagnosi di CDI, che combinate in un sistema di punteggio sono in grado di predire la risposta alla terapia in modo da poter stratificare i pazienti per scegliere il trattamento appropriato e migliorare i tassi di guarigione³⁴.

Tab. 1: Ceppi Tossigeni isolati di CD

- Tossina A+, Tossina B+, GDH+
- Tossina A+, Tossina B+, Tossina binaria+, GDH+
- Tossina A-, Tossina B+ Variant, GDH+
- Tossina A+, Tossina B+ Variant, Tossina binaria+, GDH+
- Tossina A-, Tossina B-, GDH+

Note: La tossina B Variant è più citotossica e letale rispetto Alla Tossina B. La Tossina binaria è anche definita tossina *iota*

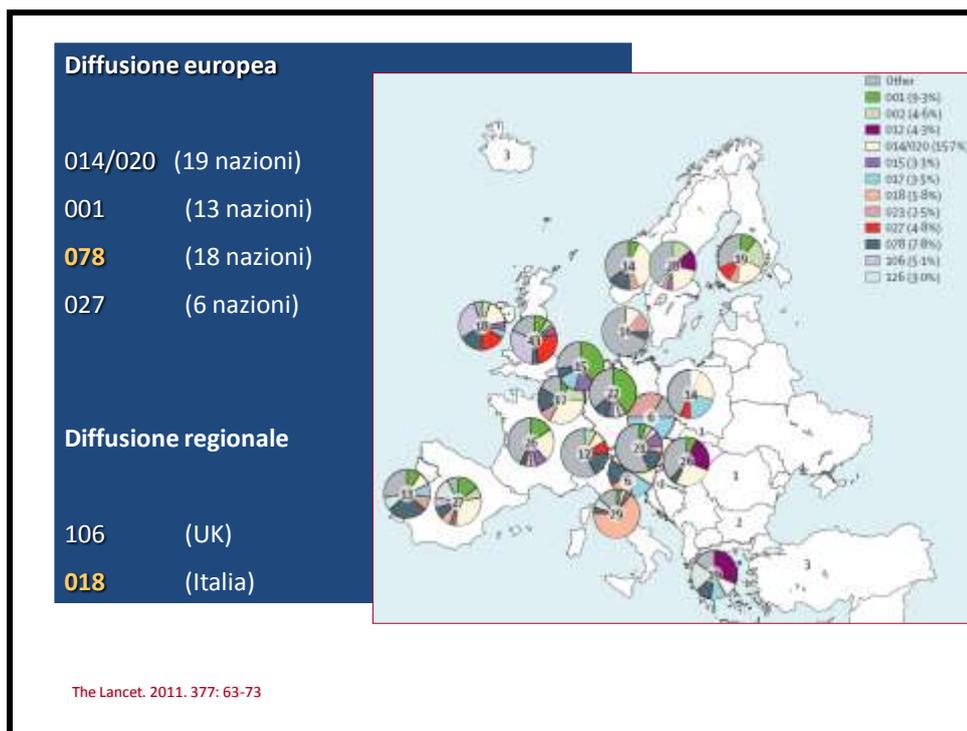


Fig. 1: diffusione dei ceppi di CD nelle popolazioni

BIBLIOGRAFIA

1. CDI Europe, the European Hospital and Healthcare Federation (HOPE). Clostridium Difficile infection in Europe. A CDI Europe Report.2014 <http://www.hospitalhealthcare.com/zone/hope>
2. SIMPIOS - Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie. Prevenzione e Controllo delle Infezioni da Clostridium difficile. GImPIOS 2011; Suppl vol 1, n. 2
3. Davies KA, Longshaw CM, DAVIS GL et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014; 14: 1208-19
4. Dubberke, ER, Carling P, Donskey CJ et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 628-45
5. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis 2005; 5: 549–57
6. Freeman J, Bauer MP, Baines SD et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 529–49
7. Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM et al. Clostridium difficile infection in the community: a zoonotic disease? Clin Microbiol Infect 2012; 18: 635-45

8. Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P; European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD). Multidrug resistance in European Clostridium difficile clinical isolates. J Antimicrob Chemother. 2011; 66: 2227-34
9. Thomas C, Stevenson M, Williamson D, Riley T. Clostridium difficile-associated diarrhea: epidemiological data from western Australia associated with a modified antibiotic policy. Clin Infect Dis 2002; 35: 1457-62
10. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of Clostridium difficile infection epidemiology. Clin Infect Dis 2012; 55 (S2): S65-S70
11. Norén T, Akerlund T, Bäck E et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired Clostridium difficile infection in a Swedish county. J Clin Microbiol 2004; 42: 3635 - 43
12. Paltansing S, van den Berg RJ, Guseinova RA, Visser CE, van der Vorm ER, Kuijper EJ. Characteristics and incidence of Clostridium difficile-associated disease in The Netherlands, 2005. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 1058 – 64
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for community-associated Clostridium difficile--Connecticut, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57: 340 – 3
14. Clements ACA, Magalhães RJS, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. Clostridium difficile PCR ribotype 027: assessing the risks further worldwide spread. Lancet Infect Dis 2010; 10: 395-04
15. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932-40
16. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011; 377: 63-73
17. Spigaglia P, Barbanti F, Dionisi AM, Mastrantonio P. [Clostridium difficile Isolates Resistant to Fluoroquinolones in Italy: Emergence of PCR Ribotype 018](#) . J Clin Microbiol 2010; 48: 2892-96
18. Al Saif N, Brazier JS. The distribution of Clostridium difficile in the environment of South Wales. J Med Microbiol 1996; 45:133–7
19. Goorhuis A, Bakker D, Corver Jet al. Emergence of Clostridium difficile Infection Due to a New Hypervirulent Strain, Polymerase Chain Reaction Ribotype 078. Clin Infect Dis 2008; 47: 1162-70
20. Weese JS, Finley R, Reid-Smith RR, Janecko N, Rousseau J. Evaluation of Clostridium difficile in dogs and the household environment. Epidemiol Infect 2010; 138: 1100-4
21. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009; 7: 526-36
22. Carman RJ, Wickham KN, Chen L et al. Glutamate Dehydrogenase Is Highly Conserved among Clostridium difficile Ribotypes. J Clin Microbiol 2012; 50: 1425-6
23. Planche TD, Davies KA, Coen PG et al. Differences according in outcomes to Clostridium Difficile testing method: a prospective multicentric diagnostic validation study of C. difficile infection. Lancet Infect Dis 2013
24. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Can Med Assoc J. 2004; 171: 51-8
25. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-Control Study of Antibiotic Use and Subsequent Clostridium difficile–Associated Diarrhea in Hospitalized Patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 44-50
26. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-98
27. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2047-56
28. Leffler DA, Lamont T. Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2015; 373: 287-8

29. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O et al. Impact of Emergency Colectomy on Survival of Patients With Fulminant *Clostridium difficile* Colitis During an Epidemic Caused by a Hypervirulent Strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267-72
30. Navaneethan U, Venkatesh PGK, Shen B. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: Understanding the evolving relationship. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4892-904
31. Clayton EM, Rea MC, Shanahan F et al. The vexed relationship between Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1162-9
32. Johnson S, Homann SR, Bettin KM et al. Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 117: 297-302
33. Hourigan SK, Chirumamilla SR, Ross T et al. Clostridium difficile carriage and serum antitoxin responses in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2744–52
34. Miller MA, Louie T, Mullane K et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 148-54

*Responsabile U.O.S. Igiene Ospedaliera, Az. Osp. San Camillo - Forlanini, Roma

** Direttore f.f. U.O.C. Microbiologia, Az. Osp. San Camillo - Forlanini, Roma

*** Gastroenterologo, Az. Osp. San Camillo - Forlanini, Roma

**** Presidente della Accademia Lancisiana

Per la corrispondenza: lancisi@aruba.it

Infezione da *Clostridium difficile*: la terapia medica.

N. Petrosillo

Il trattamento della infezione da *Clostridium difficile* (CD), acuta o ricorrente, è stato recentemente oggetto di linee guida a cura della Società Europea di Malattie Infettive e Microbiologia Clinica (ESCMID)¹. Dalle evidenze della letteratura risulta come nelle forme non gravi, in prima linea sia consigliato il metronidazolo per os al dosaggio di 500 mg. tre volte al dì per dieci giorni, con vancomicina orale (125 mg quattro volte al dì per 10 giorni) o fidaxomicina orale (200 mg due volte al dì per dieci giorni) in seconda scelta. Per le forme gravi è invece raccomandata come prima scelta la vancomicina per os e come seconda scelta la fidaxomicina; in caso di prima recidiva, in prima scelta è consigliata la vancomicina o la fidaxomicina e in seconda scelta il metronidazolo.

Tuttavia, molti sono i problemi che necessitano di approfondimento nella gestione medica di questa patologia. Se per le forme gravi di infezione da CD ci sono chiare evidenze sulla superiorità della vancomicina rispetto al metronidazolo, nelle forme lievi/moderate le evidenze sono meno forti, seppure si evidenzia una migliore “performance” della vancomicina rispetto al metronidazolo². Resta un problema se, nelle forme gravi, una terapia di combinazione con vancomicina e metronidazolo sia più efficace di una monoterapia. Mentre le revisioni sistematiche della letteratura non dimostrano un vantaggio della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia², ci sono recenti e promettenti dati sulla maggiore efficacia della combinazione metronidazolo endovena con vancomicina per os in pazienti critici in terapia intensiva con forme gravi di infezione da CD³.

Certamente l’approccio medico a questa patologia non si esaurisce con la scelta tra alcuni antibiotici. La sospensione di altre terapie antimicrobiche non necessarie è, ad esempio, un elemento fondamentale nella gestione di questi pazienti. Ci sono poi approcci più moderni che vedono una gestione microbiologica alternativa con preparazioni microbiologiche nel tentativo di ricostituire la flora intestinale e di evitare recidive⁴. Oltre a farmaci innovativi con spore non tossinogeniche di CD, o capsule di feci congelate, sono in fase avanzata farmaci capaci di potenziare il microbioma intestinale, impedendo così l’insorgere di recidive dopo la prima infezione da CD⁵.

Oltre ad approcci terapeutici microbiologici, sono in fase avanzata approcci non microbiologici con anticorpi monoclonali⁶ e vaccini⁵, ed anche approcci alternativi basati sull’inattivazione, direttamente nell’intestino, di eventuali antibiotici non diretti contro il CD che non fosse possibile sospendere⁷. Infine, la ricerca oggi si dirige anche verso molecole in grado di bloccare i fattori di virulenza delle tossine di CD⁸.

Nella ricerca di nuovi farmaci poi bisogna “ripensare” vecchi antibiotici come la teicoplanina (9), o nuovi farmaci come la tigeciclina¹⁰ che, licenziati per trattare patologie sistemiche, sono risultati attivi anche nei confronti di CD. Recentemente, infine è in corso una sperimentazione di fase 2 di un nuovo promettente antibiotico, il Cadazolid¹¹, con elevatissima concentrazione fecale nettamente superiore i livelli di MIC del microrganismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 2: 1-26
2. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10: 1-14
3. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis 2015; 61:934-41
4. Gerding DN, Johnson S. Management of *Clostridium difficile* infection: thinking inside and outside the box. Clin Infect Dis 2010; 51: 1306-13
5. Crowther GS, Wilcox MH. Antibiotic therapy and *Clostridium difficile* infection - primum non nocere - first do no harm. Infect Drug Resist 2015; 8: 333-7
6. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. N Engl J Med 2010; 362: 197-205
7. Kokai-Kun JF, Bristol JA, Setser J, Schlosser M. Nonclinical Safety Assessment of SYN-004: An Oral β -lactamase for the Protection of the Gut Microbiome From Disruption by Biliary-Excreted, Intravenously Administered Antibiotics. Int J Toxicol 2015; published online Dec 23
8. Bender KO, Garland M, Ferreyra JA et al. A small-molecule antivirulence agent for treating *Clostridium difficile* infection. Sci Transl Med 2015; 7: 306ra148
9. de Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2192-6
10. Di Bella S, Nisii C, Petrosillo N. Is tigecycline a suitable option for *Clostridium difficile* infection? Evidence from the literature. Int J Antimicrob Agents 2015; 46: 8-12
11. Gerding DN, Hecht DW, Louie T et al. Susceptibility of *Clostridium difficile* isolates from a Phase 2 clinical trial of cadazolid and vancomycin in *C. difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 213-9

Nicola Petrosillo Direttore, Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", IRCCS

Per la corrispondenza: nicola.petrosillo@inmi.it

Il Trapianto di Feci

G. Cammarota

L'infezione da *Clostridium difficile* (CD) può essere causa di colite con complicanze severe come il megacolon, perforazione intestinale, shock, fino alla morte. La colonizzazione intestinale avviene per via oro-fecale ed è favorita dalla modifica della flora intestinale a seguito di una precedente terapia antibiotica. Gli individui degenti, soprattutto anziani, in ambienti ospedalieri, sono particolarmente esposti alla colonizzazione e all'eventuale conseguente patologia, che si manifesta a causa della produzione da parte del microrganismo di tossine che si legano a recettori delle cellule della mucosa intestinale determinando flogosi e diarrea. Il trattamento standard, pur efficace, non elimina il rischio di un alto tasso di ricorrenza dell'infezione, intendendo come tale la ricomparsa dei sintomi e la positività della tossina nelle feci entro un mese dalla fine del trattamento, come conseguenza di persistenza di spore o di reinfezione. Ciò si spiegherebbe in quanto questi antibiotici alterano la normale flora batterica intestinale. Nell'ultima decade, le problematiche legate all'infezione da CD sono aumentate a causa di una maggiore diffusione in ambito nosocomiale e della comparsa di nuovi ceppi più virulenti.

Il trattamento standard di prima linea contempla la possibilità di utilizzare la vancomicina o il metronidazolo, con un tasso di eradicazione dell'97-87%, a seconda se si usi rispettivamente vancomicina o metronidazolo. Dopo un iniziale successo terapeutico, tuttavia, il 20%, ma secondo altri dati fino al 35%, di tutti i pazienti trattati va incontro ad una prima ricorrenza dell'infezione, come conseguenza di persistenza di spore o di reinfezione. Di questi, il 40-45% va incontro ad una seconda ricorrenza; dopo 2 o 3 ricorrenze, il 60-65% dei pazienti sperimenta ricorrenze multiple. La recidiva è più frequente negli individui lungo-degenti in ospedale con più di 65 anni di età. L'infezione da CD ricorrente espone particolarmente al rischio di complicanze severe.

Per trattare l'infezione da CD ricorrente sono stati introdotti nuovi approcci terapeutici che prevedono l'impiego della rifaximina, della nitazoxanide, oppure della fidaxomicina. Sono state sperimentate terapie immunologiche quali la somministrazione endovenosa di immunoglobuline oppure di anticorpi monoclonali specifici contro la tossina del CD. Infine, sono stati utilizzati probiotici (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) e tentativi di ricolonizzare l'intestino con ceppi di CD privi di tossina. Comunque, tutte le modalità di trattamento attualmente disponibili hanno mostrato limiti di efficacia, e molto spesso l'occorrenza di recidive multiple dell'infezione sono difficilmente prevenibili senza una terapia continuativa con vancomicina o metronidazolo.

La ricomposizione della normale flora batterica attraverso il trapianto fecale è stata descritta fin dal 1958. Da allora, un numero sempre maggiore di evidenze ha dimostrato l'efficacia del trapianto fecale nel trattamento dell'infezione ricorrente da CD.

Sebbene il meccanismo esatto di azione del trapianto fecale sia ancora poco chiaro, è plausibile che la ricostituzione e la funzione del microbiota intestinale sia di primaria importanza, in quanto costituisce un fattore di resistenza decisivo contro il CD ed

altri patogeni, attraverso meccanismi che includono la resistenza alla colonizzazione batterica e la stimolazione del sistema immunitario intestinale. La resistenza alla colonizzazione include la produzione di fattori antimicrobici e la competizione per nutrienti e per siti recettoriali sull'epitelio da parte del microbiota residente.

Il trapianto di feci consiste nell'infusione di feci da un donatore sano ad un ricevente malato per la cura di una specifica patologia. L'uso in campo medico e veterinario è stato segnalato fin dall'antichità^{1,2}, ma la prima documentazione clinica risale al 1958, quando Eiseman e la sua equipe chirurgica del Colorado hanno trattato con clisteri di feci un piccolo numero di soggetti con colite pseudomembranosa come terapia di salvataggio³. Da allora, sono state descritte diverse serie di casi sul trapianto di feci nella gestione delle ricorrenze da CD, ma solo negli ultimi anni comunque i centri che hanno adottato il trapianto di feci per il trattamento delle recidiva da CD sono aumentati in maniera esponenziale⁴.

In particolare, sono negli ultimi 3 anni sono stati pubblicati *trials* terapeutici randomizzati controllati sperimentali che hanno dimostrato la maggiore efficacia del trapianto di feci, mediante somministrazione con sondino naso-duodenale, rispetto alla terapia antibiotica standard. Un primo trial pubblicato sulla prestigiosa rivista internazionale *New England Journal of Medicine* nel 2013 ha dimostrato una efficacia del trapianto di feci statisticamente superiore alla terapia con vancomicina (81% vs 31%)⁵. Lo studio fu addirittura interrotto precocemente per la netta evidente superiorità del trapianto di feci.

Tali dati sono stati successivamente confermati ulteriori studi randomizzati che pure adottavano modifiche procedurali principalmente relative alla modalità di infusione delle feci donate (ad esempio, attraverso la colonscopia o mediante capsule per os), con tassi di successo tra l'83% e il 100%, e pochi eventi avversi transitori a breve termine^{6,7}.

Dai dati disponibili, quindi, il trapianto di feci risulta efficace per il trattamento delle recidive da CD garantendo una cura dell'infezione indipendentemente dalla via di somministrazione delle feci donate. Sebbene alcuni aspetti della procedura del trapianto di feci debbono ancora essere definitivamente standardizzati (soprattutto in relazione alla selezione dei donatori, la preparazione delle feci da infondere) le linee guida di alcune prestigiose società scientifiche internazionali (American College of Gastroenterology e Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive) raccomandano l'uso del trapianto di feci per il trattamento dell'infezione ricorrente da CD⁸.

Un aspetto comunque da sottolineare è che mentre la comunità scientifica è sempre più concorde nel suggerire la pratica del trapianto di feci per il CD, le autorità regolatorie dei vari Paesi non hanno ancora trovato un accordo nello stabilire se il trapianto di feci debba seguire una regolamentazione stabilita per i farmaci o per il trapianto di tessuti. Tale incertezza limita ancora oggi l'adozione di tale presidio terapeutico nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang F, Luo W, Shi Y et al. Should we standardize the 1700-year old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755
2. Borody TJ, Warren EF, Leis SM et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 475–83
3. Eiseman B, Silen W, Bascom GS et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9
4. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702
5. van Nood E, Wrieze A, Nieurop M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15
6. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 835-43
7. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-8
8. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 12 :1044-9

Prof. Giovanni Cammarota, Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Per la corrispondenza: gcammarota@rm.unicatt.it

Conferenza

19 gennaio 2016

Ottimismo e pensiero positivo come fattori di salute cardiovascolare

B. Domenichelli

Intorno al 1828, anno della sua morte, sul limitare degli ottant'anni, Francisco Goya dipinse in bianco e nero la figura di un vecchio cadente che, curvo su se stesso, avanza appoggiandosi sulle stampelle.

Secondo alcuni è un autoritratto del pittore. La figura del vecchio appare come estrema immagine della decrepitezza senile, icona senza speranza della tristezza di un uomo che sembra essersi arreso sulla soglia di una vitalità ormai spenta.

Ma sullo sfondo del disegno possiamo leggere due parole illuminanti che capovolgono ogni pessimistica lettura del ritratto: "Aun aprendo": cioè ancora ho qualcosa da imparare nella vita!

La generale impressione di irrimediabile caducità della vita dell'uomo si illumina così alla luce interiore di un messaggio lucido di ottimismo esistenziale che conferisce al vecchio un'impensabile carica di vitalità e nuovi orizzonti di vita. Nonostante il declino fisico Goya non ha cessato di sentirsi, come Quasimodo, "sul cuor della terra".



La semplice capacità di pensare e addirittura di essere ancora in grado di "apprendere", di fare cioè nuove esperienze nonostante lo spegnersi del suo vigore fisico, gli restituisce la sua dignità di uomo, la speranza di potersi ancora sentire "traffitto da un raggio di sole". Goya intona il suo più profondo inno all'ottimismo, come dote dell'animo che riesce ancora a vincere contro ogni umana speranza.

E' uno dei casi in cui l'ottimismo si presenta come ingrediente fondamentale della felicità dell'uomo, come un privilegio dell'animo che gli permette di entrare, da vivo, nella propria morte. L'"Aun aprendo" di Goya diviene allora per il pittore, un canto di ottimismo, una ricetta di vita, capace di alimentare l'esaltante coscienza di potersi sentire, fino all'ultimo, "ricercatore di senso".

Ci si può chiedere quanto questo atteggiamento di ottimismo possa essere stato fattore favorevole alla longevità del vecchio pittore. L'ottimismo non sembra comunque un atteggiamento costitutivo primario della struttura psichica di Goya, se pensiamo che qualche anno prima della morte aveva attraversato quello che nella sua pittura viene connotato come il "periodo nero", correlato ad una lunga fase di depressione.

Ci domandiamo allora se l'ottimismo non possa costituire un atteggiamento acquisibile con la volontà o grazie alla convinzione che il pensiero positivo possa costituire una buona ricetta per vivere in salute fisica e mentale. Se, mediante l'evidenza del metodo scientifico fosse possibile dimostrarlo, la prevenzione delle malattie acquisirebbe nuove e reali prospettive. Sarebbe così infatti possibile affermare che "il riso fa buon sangue" non è solo un gratuito aforisma popolare privo di reale consistenza scientifica, ma anche una ricetta di benessere e di salute.

Anche la Bibbia (Pr 17,22) afferma che un cuore allegro è una buona medicina e Shakespeare nella "Bisbetica domata" invita all'allegria perché evita mille danni e allunga la vita. Più recentemente, nell'epoca della psicologia scientifica, D. Francescato¹ sostiene che l'umorismo aiuta a vedere la vita in modo positivo. "Ridere - afferma - è una medicina ideale, non è cattiva da ingoiare ... è gratuita, non ha effetti collaterali negativi".

Fino a prova contraria però l'affermazione che "il riso fa buon sangue" e la sua parafrasi "guarir dal ridere" appaiono solo come illusorie affermazioni della cosiddetta saggezza popolare, non suffragate dalla controprova di una seria verifica scientifica. Un eventuale approccio su base epidemiologica ai rapporti fra ottimismo e salute creerebbe più solide basi anche per ipotizzare possibili valenze etiche del pensiero positivo e per ulteriori riflessioni esistenziali sui rapporti fra ottimismo e felicità, fino a rendere l'ottimismo assimilabile a una "virtù" caratteriale. Non può forse considerarsi l'ottimismo come predisposizione psicologica ad affrontare in chiave di speranza anche le situazioni apparentemente più irrimediabili? E la predisposizione a vedere il baluginare della Speranza nelle pieghe grigie dell'esistenza non può essere considerato come il primo passo per intravedere la grazia della Provvidenza ai lati del nostro cammino?

Il pessimismo esistenziale è una delle premesse alla frenesia e alle delusioni del consumismo. Il pensiero negativo apre le porte all'infelicità. "L'angoscia, la paura di vivere, e non solo quella di morire" hanno costi collettivi incalcolabili ... "i costi generali del male di vivere potranno invece rappresentare una straordinaria fonte per avviare programmi di educazione all'arte di vivere"².

L'ottimismo è il terreno di coltura mentale ideale per alimentare il *καλός και αγαθός* connaturato nella cultura greca, gelosamente nascosto anche nelle pieghe più grigie di ogni vivere quotidiano e ti consente di vederlo meravigliosamente fiorire nel tuo giardino.

Ottimismo è saggezza di vita e richiede talora propensione al compromesso. Significa infatti non solo ritenere talora possibile l'impossibile, ma anche avere coscienza che per la felicità può essere in certi casi necessario "rinunciare a determinate aspirazioni, quali l'acquisizione di una conoscenza assoluta di questa o quella cosa perché assolutamente irraggiungibile"³.

Ma, al di là degli aforismi della saggezza popolare e delle intuizioni dei filosofi, credo che la mia presenza qui questa sera, come uomo formato alla cultura scientifica, sia quella di valutare, alla luce rigorosa del metodo scientifico cosa c'è di vero e dimostrabile nelle credenze popolari e nelle riflessioni filosofiche e letterarie sulla possibilità che

ottimismo e pensiero positivo costituiscano fattori dimostrabili di salute, particolarmente in campo cardiovascolare.

La letteratura psicosomatica è sempre più ricca di dati sui legami eziologici e prognostici negativi fra salute cardiovascolare e specifiche situazioni psicologiche NEGATIVE, come depressione nervosa, ostilità/rabbia, isolamento sociale, stress lavorativi (demotivazione, disoccupazione, frustrazione ecc.), problemi economici e familiari, mancanza di supporto sociale, tipo di personalità predisponente ecc.

E' stato ipotizzato che tutte queste situazioni siano componenti di un unico fattore psicosomatico, identificabile come AFFETTIVITA' NEGATIVA (**negative affect**).

I soggetti con elevata affettività negativa si caratterizzano per la generale tendenza ad affrontare la vita con senso di insoddisfazione, incertezza comportamentale, disagio sociale, angoscia, disperazione, fino ad elaborare vere e proprie sindromi ansioso-depressive.

Molte di queste caratteristiche costituiscono la base della "personalità di tipo D", descritta da Denollet e coautori, alla quale hanno attribuito valore di fattore predisponente per malattie ischemiche cardiache⁴. La **personalità di tipo D** si caratterizza per la combinazione integrata di :

A - AFFETTIVITA' NEGATIVA: Tendenza a preoccuparsi, ad assumere una visione pessimistica della vita, ad essere irritabili, ansiosi e infelici, ed in generale a provare meno emozioni positive.

B - INIBIZIONE SOCIALE: Tendenza ad avere poche amicizie, a sentirsi a disagio in presenza di persone estranee, a non condividere le proprie emozioni negative per il timore di essere rifiutati o disapprovati.

Negli ultimi anni l'attenzione della ricerca psicosomatica si è peraltro spostata sulle dimensioni positive del benessere psicologico, individuando specifici costrutti teorici e nuovi parametri di valutazione⁵⁻⁷.

La tendenza è quindi quella di focalizzare l'attenzione sull'esperienza soggettiva del benessere ("BENESSERE SOGGETTIVO PERCEPITO") nei suoi significati affettivi, di soddisfazione nei confronti della propria vita, di ottimismo, di "salute mentale positiva"⁸ e come "elevato livello percepito di godimento della vita"⁹.

La ricerca psicosomatica degli ultimissimi anni sta quindi valorizzando sempre più le EMOZIONI POSITIVE, accumulando dati epidemiologici suggestivi del ruolo protettivo sulla salute cardiovascolare dell'AFFETTIVITA' POSITIVA (**positive affect**).

Gli articoli che si sono occupati del positivo rapporto fra ottimismo e salute cardiovascolare sono ormai centinaia. Senza voler esaurire l'analisi di tutti questi studi, passeremo in rassegna i più rappresentativi.

Va premesso che per descrivere i tratti psicologici "positivi" dei pazienti arruolati nelle ricerche, i diversi autori, oltre al termine di "ottimismo", hanno usato di volta in volta una grande varietà di termini genericamente assimilabili, fra cui: felicità, affettività positiva, entusiasmo vitale, soddisfazione esistenziale, speranza e gioia di vivere.

Per la valutazione quantitativa di questi parametri sono stati utilizzati diversi questionari, interviste strutturate ecc., di pertinenza degli psicologi specializzati.

Ma anche nel corso della semplice attività clinica quotidiana, il cardiologo può empiricamente avere nozioni sul livello dell'affettività positiva e del grado di ottimismo del

paziente, ad esempio attraverso misure di osservazione della capacità del soggetto di sorridere durante il **colloquio clinico o mediante semplici domande-stimolo** sulla propensione ad affrontare con maggiore o minore entusiasmo aspetti della vita quotidiana, traendone sensazioni di piacere¹⁰.

Nella accezione più comune possiamo **definire l'ottimismo** come la disposizione a considerare la vita in una prospettiva positiva, a prevedere e a giudicare positivamente il corso degli eventi e a considerare la realtà nel suo modo migliore.

Alcuni ricercatori hanno differenziato **due tipi di benessere psicologico positivo** che possono così essere delineati¹¹:

BENESSERE EUDAIMONICO: Correlato ad idee di crescita personale, di impegno esistenziale finalizzato, autosviluppo, consapevolezza della pienezza del senso della vita.

BENESSERE EDONISTICO: Riferibile a sensazioni positive di piacere, di soddisfazione e di felicità.

Ricerche preliminari dimostrano che donne adulte con più elevato livello di benessere eudaimonico presentano più bassi livelli di cortisolo salivare, di citochine pro-infiammatorie e di fattori di rischio cardiovascolare e più lunga durata del sonno REM, rispetto a quelle con livelli inferiori di benessere eudaimonico.

Per il benessere edonistico le correlazioni con i biomarker di rischio sono invece minime.

La grande maggioranza delle ricerche citate, epidemiologiche, cliniche e sperimentali, ha dimostrato comunque, numeri alla mano, che affrontare la vita con ottimismo poteva significativamente migliorare la salute cardiovascolare e allungare la vita del cardiopatico.

Per un'esauriente trattazione sui diversi aspetti dei rapporti fra affettività positiva e salute cardiovascolare possono essere consultate le esaurienti rassegne di Sommaruga⁷, di Dubois e coll.¹² e di Tajer¹³.

Particolarmente utile è una recente revisione della letteratura effettuata nel 2012¹¹ che ha preso in esame oltre 200 recenti ricerche sull'argomento. Nel presentare questo lavoro di metanalisi il Bollettino dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dell'aprile 2012, così ne espone sinteticamente i risultati: *"Gli individui più ottimisti hanno il 50% in meno di probabilità di subire un evento cardiovascolare rispetto ai loro coetanei meno ottimisti"*. Sentimenti positivi come l'ottimismo, la gioia, la soddisfazione e l'entusiasmo hanno quindi effetti positivi sulla salute cardiovascolare. Il commento dell'AIFA prosegue ipotizzando che l'ottimismo agisce verosimilmente in quanto spinge i soggetti ad impegnarsi in comportamenti più sani come lo sport e una dieta equilibrata.

Simili sono i risultati dello studio di China e Steptoe¹⁴ che esaminando i risultati di 45 studi su soggetti sani e cardiopatici, su complessivamente circa 50mila soggetti, osservano mediamente una riduzione della mortalità cardiovascolare fra il 19 e il 28%, nei soggetti ottimisti.

Particolarmente ampio è lo studio del **RESEARCH registry**¹⁵ condotto su 1206 pazienti maschi consecutivi di età media 62 ± 11.1 anni, sottoposti ad angioplastica percutanea. L'end point era la mortalità per tutte le cause a 7 anni. I soggetti erano valutati con l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Veniva valutata l'esistenza di una condizione di **"anhedonia"** (cioè una riduzione dell'affettività positiva = riduzione dello score al di sotto di una DS rispetto alla media).

L'esistenza di uno stato di anedonia risultava indipendentemente associato ad un aumento di 1.5 volte della mortalità (HR = 1.51 – CI 1.03-2.22; P<0.001). Gli AA

concludevano che una stimolazione dell'affettività positiva di questi pazienti era raccomandabile come utile attività preventiva, insieme ad una riduzione dell'affettività negativa.

Ad analoghi risultati perviene lo studio di Barefoot J e coll.¹⁶ nel quale venivano valutati 2818 pazienti con coronaropatia confermata con coronarografia. Veniva utilizzato l'*ECS questionnaire* per l'indagine delle modalità con cui il paziente valutava la possibilità di preservare in futuro la qualità di vita e il ritorno al lavoro. La popolazione veniva divisa in quattro quartili di score di ottimismo. Gli AA hanno in tal modo potuto rilevare una decrescita del rischio cardiovascolare del 16 % per ogni gradino della scala (HR = 0.84 ; 95% CI 0.77-0.91).

"Non preoccuparti, cerca di essere felice", titola lo **studio canadese del Nova Scotia**¹⁰ che ha seguito per 10 anni circa 1700 soggetti sani, rilevando che l'affettività positiva esercita un effetto positivo sulla mortalità coronarica.

Un positivo rapporto fra la **"vitalità emozionale"** dei soggetti e la salute cardiovascolare è stata rilevata anche in uno studio di Kubzanskj e Thurtston¹⁷.

La disposizione all'ottimismo costituisce un buon fattore di protezione cardiovascolare anche in **popolazioni di soggetti anziani**. Lo dimostra lo **Zutphen Elderly Study**¹⁸ che nei soggetti di età avanzata più ottimisti rileva un significativo aumento della longevità, almeno nei soggetti sotto gli 80 anni. Venivano seguiti con un follow up di 15 anni 545 soggetti sani fra 64-84 anni, dei quali veniva analizzato il *"dispositional optimism"*, nel suo significato di generalizzata aspettativa positiva verso il futuro mediante un questionario a quattro domande, che consentiva di rilevare un atteggiamento di ottimismo come tratto stabile e che, somministrato quattro volte (ogni 5 anni) consentiva di suddividere la popolazione in tre terzi di score di ottimismo. Il rischio di morte cardiovascolare risultava inversamente associato all'aumento dello score di ottimismo. Il confronto fra low e high optimism consentiva infatti di rilevare un 55% di mortalità coronarica in meno nei soggetti più ottimisti, con P inferiore a 0.001.

Ad analoghi risultati perviene lo studio di Krijthe BP e coll.¹⁹ che hanno seguito per sette anni 4411 soggetti di età superiore a 61 anni.

L'ottimismo si conferma buon fattore di protezione anche nelle **donne**. E' quanto risulta da uno studio di Tindle HA e coll. apparso sull'autorevole *Circulation*²⁰, condotto su 97mila donne sane, seguite nel tempo, nelle quali si è osservato un 30% di riduzione della **mortalità coronarica nelle donne** che affrontavano la vita con maggior ottimismo.

Nello stesso senso vanno i risultati del Woman's Health Study, pubblicato nel 2012 sul *J Am Heart Assoc* da Whang W e coll.²¹ che, valutando con il Mental Health Index circa 30mila donne sane di mezza età, hanno rilevato che una condizione di felicità (happiness) riduce del 30% il rischio di comparsa di nuovi casi di **fibrillazione atriale**, tanto da far titolare suggestivamente l'editoriale della rivista: *"Sii felice: è meglio del Coumadin!"*²²

I correlati biologici dell'ottimismo

Numerosi sono i lavori clinici e sperimentali che hanno studiato i possibili meccanismi psicobiologici che possono essere coinvolti in questi effetti protettivi. In particolare numerosi studi indagano sui rapporti dell'ottimismo con l'apparato neuroendocrino.

Alcune ricerche suggeriscono che possano esistere reti neurali e neuromediatori diversi nel regolare le emozioni positive e negative. La Dopamina sarebbe ad esempio correlata all'affettività positiva; la Serotonina all'affettività negativa^{23,24}.

Numerosi lavori dimostrano che gli ottimisti hanno livelli più bassi di cortisolo **plasmatico e di catecolamine circolanti**. Ricordiamo fra questi i lavori di Lai JL²⁵ e di Dockray S e Steptoe A²⁶ i quali dimostrano che i livelli basali e dopo stimolazione del cortisolo plasmatico sono inferiori in soggetti con più elevato livello di affettività positiva. Possono derivarne effetti positivi sulla funzione cardiovascolare, in particolare sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca.

I soggetti ottimisti presentano in effetti mediamente livelli inferiori alla media di **pressione e di frequenza cardiaca**, condizioni che sappiamo favorire una buona salute cardiovascolare.

Altri studi hanno rilevato che gli ottimisti sono caratterizzati da un migliore equilibrio neurovegetativo, con **riduzione dell'attività simpatica ed aumento del tono vagale**. Si è visto ad esempio che l'affettività positiva, ma non la negativa, predice una maggiore modulazione parasimpatica della frequenza cardiaca²⁷.

La variabilità della frequenza cardiaca (HRV), indice di un buon controllo autonomo cardiaco, è risultata essere fortemente associata ad affettività positiva nel corso della giornata di uno studio di campionamento ambulatoriale²⁸.

Un ulteriore contributo nello studio delle relazioni fra i correlati psicobiologici dell'ottimismo e una migliore salute cardiovascolare è venuto da alcuni studi, come quello di Hoogwegt MT e coll²⁹, che ipotizzano che la minore mortalità cardiovascolare degli ottimisti possa essere in relazione alla **propensione ad una maggiore attività fisica**, che sappiamo costituire un fattore protettivo nei confronti delle malattie ischemiche del cuore. Sono stati seguiti 607 soggetti con cardiopatia ischemica sottoposti alla Global Mood Scale per la valutazione dell'affettività positiva, associata ad un Questionario sull'attività fisica praticata.

L'end point era un parametro combinato di mortalità e ospedalizzazione. I pazienti con elevata affettività positiva, che mostravano una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR = 0.58) erano quelli che praticavano maggior quantità di attività fisica. In questi la mortalità era inferiore nei soggetti che praticavano attività fisica (HR 0.50, P=0.004).

Le conclusioni degli AA erano che soggetti con affettività positiva sono più propensi a praticare attività fisica e che fosse proprio l'attività fisica a mediare l'effetto protettivo dell'affettività positiva sulla riduzione della mortalità.

I medici e l'educazione all'ottimismo

Sulla base dei risultati di tutte queste ricerche, è legittimo sentirsi soddisfatti sulla reale consistenza clinica delle raccomandazioni empiriche della saggezza popolare che affermavano che *“Il riso fa buon sangue”* e che *“Cuor contento il ciel lo aiuta”*.

Gli insegnamenti appresi da questa rassegna hanno importanti ricadute sulla conoscenza dei fattori della prevenzione cardiovascolare e contribuiscono ulteriormente a motivare l'impegno di noi cardiologi nell'accertamento e nelle cure delle basi psicosomatiche delle cardiopatie.

Un modo pessimistico di impostare la propria esistenza deve essere considerato come fattore di rischio cardiovascolare al pari dell'ipercolesterolemia, dell'ipertensione arteriosa, dell'abitudine al fumo, della sedentarietà fisica e dell'obesità e deve quindi essere combattuto con idonee strategie psicoterapeutiche.

“Prescrivi felicità !” Un lavoro del 2005 di Hershberger PJ³⁰ consiglia al medico di famiglia di tenere sempre presente questa raccomandazione e di spingere i propri pazienti alla pratica dei principi della *psicologia positiva*, che si propone una maggiore conoscenza degli effetti sulla salute della felicità e dell'ottimismo e di additare la strada per seguirne gli insegnamenti.

L'insegnamento dell'ottimismo rientra quindi nelle strategie di educazione sanitaria, e può essere considerato come nuovo strumento nel bagaglio terapeutico di un medico sensibile alla prevenzione.

La ricerca psicosomatica ha finora focalizzato la sua attenzione soprattutto sulle negative influenze sulla salute cardiovascolare delle sindromi psicologiche “negative”, come la depressione, ponendo minore attenzione su potenziali fattori “positivi”, come l'ottimismo e il senso di benessere.

Lo studio di questi fattori di “protezione” sulla salute cardiovascolare consente di prospettare specifiche strategie di prevenzione basate su interventi finalizzati al loro potenziamento nei soggetti sani e nei cardiopatici.

Numerose sono le strategie psicoterapeutiche specialistiche proposte dagli psicologi per migliorare gli atteggiamenti *positivi* nell'affrontare l'esistenza. Ricordo fra queste le terapie cognitivo-comportamentali, la well-being therapy (Terapia del benessere), la psicologia positiva e le terapie di attivazione comportamentale.

Alcuni sintetici cenni su queste terapie, pur se di stretta pertinenza di psicologi specializzati, possono essere utili come generico orientamento anche per i cardiologi clinici.

Terapie cognitivo-comportamentali

Sulla base delle complesse relazioni tra emozioni, pensieri e comportamento queste terapie tendono ad aiutare il paziente a sviluppare abilità di coping (la capacità di fronteggiare determinate situazioni) attraverso una serie di tecniche che sviluppano l'abilità di parlare a se stessi in modo positivo (dialogo interno positivo) e di facilitare così la ristrutturazione cognitiva (Riabilitazione cardiovascolare).

Psicologia positiva

Valorizza le risorse psicologiche del paziente, enfatizzando il comportamento positivo, mettendolo a servizio di se stessi e degli altri ed incentivando le capacità di trasformare gli ostacoli in opportunità.

Si privilegiano interventi finalizzati alla mobilitazione delle abilità e delle risorse della persona, anziché alla riduzione o compensazione delle sue limitazioni³¹.

Well-being therapy (Terapia del benessere)

Si svolge secondo sei dimensioni^{32,33}:

- Autoaccettazione
- Relazioni positive con gli altri
- Autonomia
- Padronanza dell'ambiente
- Scopo della vita
- Crescita personale

Interventi di “attivazione comportamentale”

Si insegna al paziente a monitorare l'umore e le attività quotidiane, ad aumentare il numero delle attività piacevoli, e le interazioni positive con l'ambiente; a prendersi i propri spazi di benessere e di rilassamento, non solo in vacanza, ma durante la vita quotidiana³⁴.

Da Rozansky e Kubzansky³⁵ viene in particolare delineato un paradigma di benessere psicologico che considera tre fattori interdipendenti che possono favorire un sano funzionamento psicologico e, insieme all'ottimismo, esercitare un effetto protettivo nei confronti delle malattie coronariche: la VITALITA', come stato emotivo positivo e rigenerante associato ad entusiasmo ed energia, la FLESSIBILITA' EMOTIVA (capacità di regolare in maniera efficace le proprie emozioni) e la FLESSIBILITA' DI COPING (capacità di far fronte con efficacia alle sfide delle esperienze quotidiane). La realizzazione di questi obiettivi costituisce altrettanti fini di ogni strategia terapeutica.

Efficacia degli interventi di intervento psicoterapeutico

Le strategie psicoterapeutiche in precedenza brevemente accennate sono generalmente di pertinenza di psicologi specialisti. Ma ogni cardiologo, ormai consapevole dell'importanza prognostica dell'ottimismo, potrà nella sua pratica quotidiana impostare con i propri pazienti un semplice colloquio umano e psicologico, allo scopo di individuare eventuali radici psicosomatiche o comportamentali alla base della patologia cardiovascolare da cui questo è affetto.

Anche senza essere psicologi specialisti, nel corso della sua attività clinica quotidiana, il cardiologo potrà empiricamente farsi un'idea sul livello dell'affettività più o meno positiva del malato e sul grado di ottimismo con cui affronta la vita, attraverso l'osservazione della sua mimica ed in particolare della capacità del soggetto di sorridere durante il colloquio clinico o mediante semplici domande-stimolo sulla propensione ad affrontare gli aspetti della vita quotidiana traendone o meno sensazioni di piacere.

Per quanto riguarda l'efficacia degli interventi psicoterapeutici volti ad incentivare la capacità dei pazienti ad affrontare in modo ottimistico le difficoltà dell'esistenza, al fine di ottenere una migliore salute cardiovascolare, confortano alcuni studi di metanalisi sull'efficacia preventiva di queste strategie psicoterapeutiche.

Comportamenti come esprimere regolarmente la propria gratitudine, compiere atti di gentilezza, decidere in base ad una visione ottimistica, visualizzare il meglio di sé, assaporare momenti di gioia, imparare ad apprezzare i momenti positivi della vita, praticare la meditazione, la terapia del perdono e l'autoriflessione, sono risultate,

attraverso una vasta metanalisi, strategie realmente utili ad accrescere il benessere soggettivo e a migliorare di conseguenza la salute cardiovascolare³⁶.

Sono queste le fondamentali strategie di intervento psicoterapeutico da perseguire allo scopo di indurre il proprio paziente ad affrontare la vita con maggior ottimismo.

CONCLUSIONI

La ricerca psicosomatica ha finora focalizzato la sua attenzione soprattutto sulle negative influenze sulla salute cardiovascolare delle sindromi psicologiche “negative”, come la depressione, ponendo minore attenzione su potenziali fattori “positivi”, come l’ottimismo e il senso di benessere.

Lo studio di questi fattori di “protezione” sulla salute cardiovascolare consente di prospettare specifiche strategie di prevenzione basate su interventi finalizzati al potenziamento del pensiero positivo nei soggetti sani e nei cardiopatici.

Sulla base dell’insieme di questi suggerimenti, della propria esperienza, dello spirito di osservazione clinica e delle capacità di empatia, potrà essere impegno anche del cardiologo proporre al paziente alcune semplici strategie comportamentali per aiutarlo a capire che mezzo bicchiere d’acqua potrà vantaggiosamente essere definito “mezzo pieno” piuttosto che “mezzo vuoto”.

E’ quindi un **invito all’ottimismo, come salutare operazione di ecologia della mente**, nella prospettiva di proteggere il cuore e farlo vivere meglio. Ma nel contempo è anche un impegno esistenziale, nel rispetto della sacralità della vita, alla diffusione di uno stile di vita che costituisce una predisposizione mentalmente utile per poter sfruttare al meglio i “talenti” che la sorte ci ha concesso.

Così inteso, l’ottimismo si carica di inedite dimensioni esistenziali ed etiche che trascendono le buone norme dell’educazione sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Francescato D. Ridere è una cosa seria. L’importanza della risata nella vita di tutti i giorni. Milano; Mondadori, 2002
2. Viveret P. Il faut réintroduire l’Amour en politique. CLES 2014. <http://www.cles.com/debats-entretiens/article/patrick-viveret>
3. Russell B. The conquest of happiness. London; Allen & Unwin, 1930
4. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. Lancet 1996; 347: 417-21
5. Myers DG, Diener E.: [Who is happy?](#) Psychological Science 1995; 6: 10-9
6. Diener E.: Subjective well-being. Psychol Bull 1984; 95: 542-75
7. Sommaruga M.: Positive affect and cardiovascular health. Monaldi Arch Chest Dis 2010; 74: 1-8
8. Ryff CD. Happiness is everything, or is it? Explorations on the meaning of psychological well-being. J Pers Soc Psychol 1989; 57: 1069-81
9. Shirai K, Iso H, Ohira T et al. Perceived level of life enjoyment and risks of cardiovascular disease incidence and mortality: the Japan public health center-based study. Circulation 2009; 120: 956-63

10. Davidson KW, Mostofsky E, Whang W. Don't worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: The Canadian Nova Scotia Health Survey. *Eur Heart J* 2010; 31: 1065-70
11. Boehm JK, Kubzansky LD. The heart's content: The association between positive psychological well-being and cardiovascular health. *Psychol Bull* 2012; 138: 655–91
12. DuBois CM, Beach SR, Kashdan TB et al. Positive psychological attributes and cardiac outcomes: associations, mechanisms, and interventions. *Psychosomatics* 2012; 53: 303–18
13. Tajer CD. Joy of the heart. Positive emotions and cardiovascular health. *Rev Arg Cardiol* 2012;80: 625-631
14. Chida Y, Steptoe A. Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies. *Psychosom Med* 2008; 70: 741–56
15. Damen NL, Pelle AJ, Boersma E, Serruys PW, van Domburg RT, Pedersen SS. Reduced positive affect (anhedonia) is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: results from the RESEARCH registry. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 127–34
16. [Barefoot](#) JC, [Brummett](#) BH, [Williams](#) RB et al. Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2011; 171: 929-35
17. Kubzansky LD, Thurston RC. Emotional vitality and incident coronary heart disease: Benefits of healthy psychological functioning. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1393–401
18. Giltay EJ, Kamphuis MH, Kalmijn S, Zitman FG, Kromhout D. Dispositional optimism and the risk of cardiovascular death. The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1-6
19. Krijthe BP, Walter S, Newson RS, Hofman A, Hunink MG, Tiemeier H. Is positive affect associated with survival? A population-based study of elderly persons. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 1298–307
20. Tindle HA, Chang YF, Kuller LH, et al. Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2009; 120: 656–62
21. Whang W, Davidson KW, Conen D, Tedrow UB, Everett BM, Albert CM. Global Psychological Distress and Risk of Atrial Fibrillation Among Women: The Women's Health Study. *J Am Heart Assoc* 2012; doi:10.1161/JAHA.112.001107
22. Lampert R. Put on a Happy Face - It's a Lot Better Than Coumadin. *J Am Heart Assoc*. 2012; doi:10.1161/JAHA.112.002444
23. Ostir GV, Markides KS, Peek MK, Goodwin J. The association between emotional well-being and the incidence of stroke in older adults. *Psychosom Med* 2001; 63: 210–5
24. Hamer DH: The Heritability of Happiness. *Nature Genetics* 1996; 14: 125-6
25. Lai JC, Evans PD, Ng SH et al. Optimism, positive affectivity, and salivary cortisol. *Br J Health Psycho* 2005; 10: 467–84
26. Dockray S, Steptoe A. Positive affect and psychobiological processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35: 69-75
27. Steptoe A, Wardle J, Marmot M. Positive affect and health related neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6508–12

28. Bhattacharyya MR, Whitehead DL, Rakhit R, Steptoe A. Depressed mood, positive affect, and heart rate variability in patients with suspected coronary artery disease. *Psychosom Med* 2008; 70: 1020-7
29. Hoogwegt MT, Versteeg H, Hansen TB, Thygesen LC, Pedersen SS, Zwisler AD. Exercise mediates the association between positive affect and 5-year mortality in patients with ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 559–66
30. Hershberger PJ. Prescribing happiness: positive psychology and family medicine. *Fam Med* 2005; 37: 630-4
31. Seligman Martin EP. *Imparare l'ottimismo*. Firenze; Giunti Editore, 2009
32. Ryff CD, Singer BH. [Psychological well-being: Meaning, measurement, and implications for psychotherapy research](#). *Psychother Psychosom* 1996; 65: 14-23
33. Ryff CD, Singer BH. [Biopsychosocial challenges of the new millennium](#). *Psychother Psychosom* 2000; 69: 170-77
34. Hopko DR, Lejuez CW, Ruggiero KJ, Eifert GH. Contemporary behavioral activation treatments for depression: procedures, principles, and progress. *Clin Psychol Rev* 2003; 5: 699-717
35. Rozanski A, Kubzansky LD. Psychologic functioning and physical health: a paradigm of flexibility. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: S47-53
36. Sin NL, Lyubomirsky S. Enhancing well-being and alleviating depressive symptoms with positive psychology interventions: a practice-friendly meta-analysis. *J Clin Psychol* 2009; 65: 467-87

Prof. Bruno Domenichelli. Accademico della Accademia Lanciaiana, Direttore della Rivista Cardiology Science.

Per la corrispondenza: brunodomenichelli@libero.it

Simposio

26 gennaio 2016

Tumori nei trapiantati di organo: una problematica sempre più attuale

MODERATORI: Giuseppe M. Ettore, Diego Serraino

La Rete Donazione e Trapianto della Regione Lazio.

M. Valeri

La Rete Donazione e Trapianto della Regione Lazio è costituita da tutte le componenti che partecipano al processo della donazione, del prelievo e del trapianto degli organi e dei tessuti.

Il primo livello operativo di questa Rete è rappresentato dai Centri di Donazione, dove i Coordinatori Ospedalieri al prelievo svolgono il loro lavoro nel promuovere all'interno della propria Azienda percorsi sanitari che permettano di realizzare le attività di procurement di prelievo di organi e tessuti.

Un secondo livello è rappresentato dal Centro Regionale Trapianti Lazio che ha il compito di coordinare tutte le attività connesse alla gestione delle liste di attesa, all'allocazione degli organi, al controllo sulla qualità e la sicurezza degli organi e all'esecuzione degli esami di compatibilità tissutale tra donatore e ricevente.

Il Terzo livello, infine, è rappresentato dai Centri di Trapianto che hanno il compito di fornire un adeguato servizio ai pazienti che sono iscritti in lista di attesa presso di loro per un trapianto.

Il primo livello della Rete Regionale Donazione e Trapianto, rappresentato dai centri di rianimazione e di terapia intensiva della aziende ospedaliere della regione Lazio, gestisce tutti soggetti ricoverati in questi centri con una lesione cerebrale primitiva irreversibile e che hanno una evoluzione clinica verso la morte encefalica (ME). Questi soggetti vengono segnalati dal coordinatore locale al Centro Regionale Trapianti e, se non sussistono controindicazioni cliniche e non è stata manifestata opposizione al prelievo degli organi in vita dal soggetto o dai famigliari, sono considerati come d Potenziali Donatori di Organo (PDO) ed il Centro Regionale Trapianti coordinerà le attività di prelievo, allocazione e trapianto degli organi. Tutte queste attività vengono svolte in tempo reale e contestuali a quelle previste per l'accertamento della morte.

Nel 2015 è stato registrato un calo del numero dei soggetti in ME segnalati dai coordinamenti alla donazione delle strutture ospedaliere del Lazio. Questa diminuzione è dovuta a diversi fattori come le minori risorse economiche disponibili, ma anche ad una mancata riorganizzazione in alcune aziende dei coordinamenti locali condizionando in questo modo tutta l'attività del procurement degli organi e dei tessuti.

In dettaglio sono stati segnalati n. 231 soggetti in ME di cui il 73% dai Coordinamenti locali da quattro aziende: A.O. San Camillo – Forlanini, A.U. Pol. Umberto I, A.U. Pol. Gemelli, A.U. Pol. Tor Vergata. Il 54,5% dei soggetti in ME è stato un PDO; di questi il 78 % sono stati Donatori Utilizzati e il 59% Donatori Multiorgano. Il tasso di Opposizione alla donazione è stato del 28,6%, inferiore a quello della media italiana che è del 31%. I soggetti Non Idonei Clinicamente (NIC) al prelievo sono stati il 28,6%. Solo nello 0,9% non è stato possibile completare le procedure di accertamento della ME per Arresto Cardiocircolatorio (ACC) del soggetto (Fig. 1).

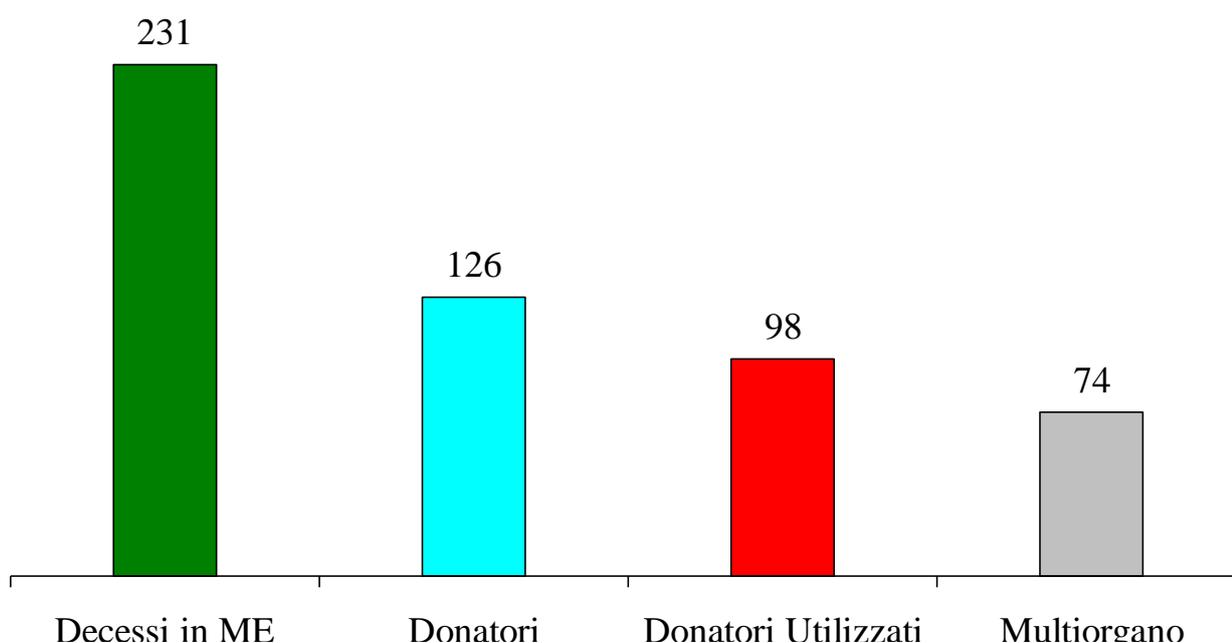


Fig. 1 - Attività di Segnalazione di Potenziali Donatori e Prelievo di Organi - Anno 2015:

Decessi in ME: soggetti in Morte Encefalica (M.E.) sottoposti ad accertamento di morte

Donatori: soggetti in M.E. idonei al prelievo e senza opposizione dei familiari

Donatori Utilizzati: soggetti effettivi in cui almeno un organo è stato trapiantato

Multiorgano: soggetti utilizzati in cui più di un tipo di organo è stato trapiantato

In questi ultimi 6 anni abbiamo assistito ad un incremento dell'età media dei Donatori Utilizzati che da 52,6 aa. Del 2010 è salita progressivamente sino al valore di 58,9 aa. del 2015 (Fig. 2).

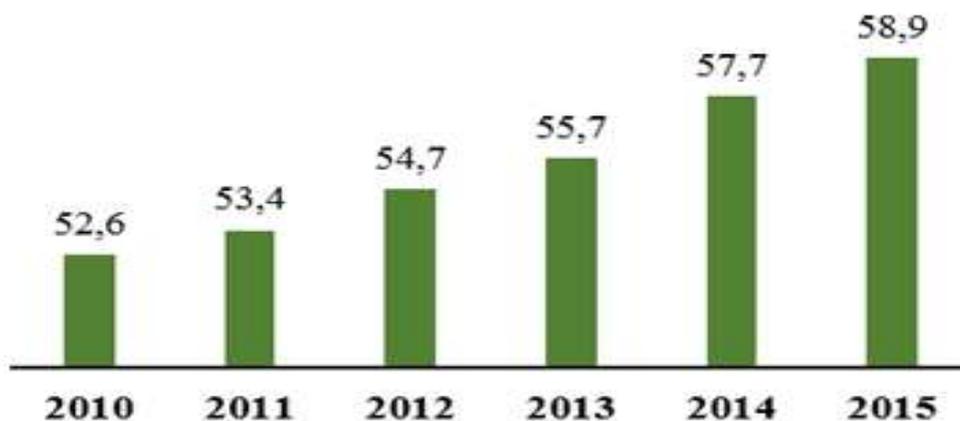


Fig. 2 - Età media dei Donatori Utilizzati

Questo dato sottolinea come l'età non sia un fattore di esclusione al prelievo ed al trapianto degli organi ma è l'idoneità dell'organo che deve essere valutata prima del suo utilizzo.

Durante il 2015 sono stati prelevati e trapiantati in totale n. 284 organi di cui n. 252 (88,7%) erano organi addominali. Nella tabella sono riportati gli organi prelevati e trapiantati suddivisi per le classe di età dei donatori utilizzati (Tab. 1).

CLASSE DI ETÀ	< 15	15-30	31 - 50	51 - 60	61 - 70	>70	Totale	} 284
N. Donatori Utilizzati	2	8	25	17	24	22	98	
Reni	2	16	48	27	42	25	160	
Pancreas	0	3	3	0	0	0	6	
Cuore	2	4	10	3	0	0	19	
Fegato	2	8	20	15	19	17	81	
Fegato Split	0	0	4	1	0	0	5	
Polmone	0	5	6	2	0	0	13	

Tab. 1 - Organi prelevati e trapiantati

Tutte le attività di prelievo e di trapianto degli organi svolte nel Lazio sono coordinate dal Centro Regionale Trapianti che mantiene sempre un diretto collegamento tra il centro di donazione, sede del prelievo, ed i centri di trapianto.

Il Centro Regionale Trapianti definisce, avvalendo se necessario anche di 2nd

Opinion del Centro Nazionale Trapianti, il livello di Rischio Clinico di ogni donatore segnalato, identifica i potenziali riceventi per il trapianto selezionati dalla Lista Unica Regionale, esegue la tipizzazione tissutale HLA del donatore e gli esami di compatibilità (crossmatch) con il donatore dei riceventi selezionati.

Il Centro Regionale Trapianti, nel corso del 2015, ha gestito oltre n. 900 offerte di organi provenienti sia dall'ambito regionale che da altre regioni italiane o Paesi europei. L'attività di coordinamento svolta in ambito regionale ha portato ad offrire n. 477 organi, di cui n. 341 sono stati prelevati e di questi, dopo la valutazione istologica, n. 284 (83%) sono stati trapiantati (Tab. 2)

ORGANO	OFFERTO	PRELEVATO	ALLOCATO
Rene	236	195	160
Fegato	119	113	86
Cuore	58	19	19
Polmone	58	14	13
Pancreas	6	6	6

Tab.2 – Attività di Segnalazione Organi Provenienza Regione Lazio

Le offerte di organi proposte dal Centro Nazionale Trapianti Operativo nel corso del 2015 sono state n. 632 di cui 583 (92,2 %) provenienti dalle altre regioni dell'Italia e n. 49 (7,8 %) da Paesi europei.

Il Centro Regionale Trapianti Lazio, inoltre, ha gestito l'iscrizione in lista nel corso del 2015 di 453 nuovi pazienti ed al 31 dicembre 2015 il numero dei pazienti iscritti nei diversi programmi di trapianto era di 1098 soggetti di cui 987 pazienti adulti e 11 pazienti pediatrici (Tab. 3)

PAZIENTI IN LISTA	ADULTI	PEDIATRICI	TOTALE
Trapianto di Rene	792	37	829
Trapianto di Fegato	96	8	104
Trapianto di Pancreas	3	0	3
Trapianto di Cuore	26	49	75
Trapianto di Polmone	60	11	71
Trapianto Combinato	10	6	16
TOTALE	987	111	1098

Tab. 3 Pazienti in lista di attesa al 31 dicembre 2015

Negli ultimi anni si è osservato un progressivo incremento nel numero dei pazienti iscritti in lista di attesa nonostante il maggior numero di trapianti eseguiti, ciò è dovuto al fatto che il trapianto rappresenta la terapia elettiva per paziente che non erano considerati idonei per un trapianto, ad es. per età o per patologia.

I programmi di trapianto di organo attivi nel Lazio sono:

- Programma Regionale Trapianto di Rene
- Programma Regionale Trapianto di Fegato
- Programma Regionale Trapianto di Organi Toracici

Queste attività, svolte nel corso dell'anno 2015, hanno portato i centri di trapianto del Lazio a realizzare n. 345 trapianti di organo solido, di cui n. 159 di rene, n. 138 di fegato, n. 28 di cuore, n. 12 di polmone e n. 8 di trapianti combinati (Fig. 3).

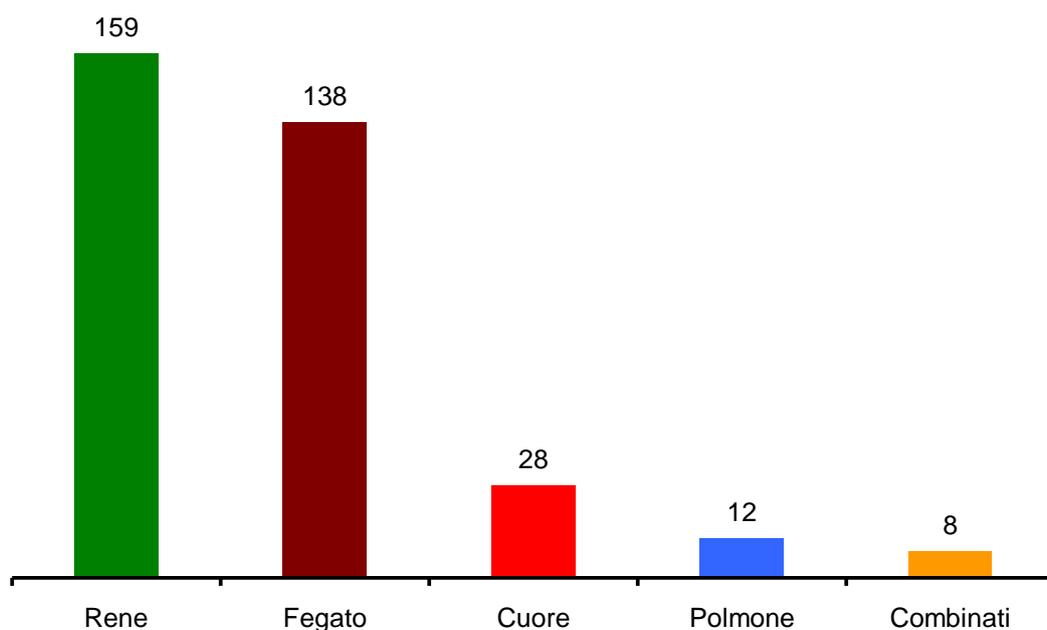


Fig. 3 - Attività Trapianto di Organo svolta dai centri di trapianto della Regione Lazio.

La Tab. 4 riporta le attività di trapianto svolte delle 5 strutture del Lazio con centri di trapianto:

- 1) I trapianti di rene e di fegato sono stati eseguiti in tutte e 5 le strutture ospedaliere della rete trapiantologica regionale
- 2) I trapianti di cuore in riceventi adulti è svolta solo nell'A.O. San Camillo – Forlanini; nel corso del 2015 un trapianto di cuore è stato eccezionalmente eseguito c/o il Policlinico Umberto I in un paziente intrasportabile che era in ECMO (*Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*).
- 3) I trapianti di polmone in riceventi adulti è stata volta svolta nel Policlinico Umberto I.
- 4) I trapianti combinati, in cui due organi di tipologia diversa sono trapiantati nello stesso soggetto, nel corso del 2015 sono stati n. 3 trapianti di fegato-rene, n. 5 trapianti di rene-pancreas.

ORGANO	Osp. Bambino Gesù	Pol. Gemelli	Pol. Umberto I	Pol. Tor Vergata	A.O. San Camillo Forlanini Osp. L. Spallanzani	TOTALE
Rene	10	35	31	52	31	159
Fegato	14	29	30	30	35	138
Cuore	12		1		15	28
Polmone	1		11			12
Combinati	1	1	0	1	5	8
TOTALE	38	65	73	83	86	345

Tab. 4 - Distribuzione dei trapianti eseguiti nei Centri di Trapianto del Lazio nell'anno 2015.

Nello scenario nazionale la regione Lazio è una delle regioni più attive sia sul piano della donazione che dei trapianti degli organi, tuttavia i risultati ottenuti nel confronto con i dati nazionali dimostrano che non viene espressa la reale potenzialità che si può avere in questo campo e questo richiede che sia messe in atto delle iniziative regionali che portino il Lazio a raggiungere migliori risultati.

Prof. Maurizio Valeri, Centro Regionale Trapianti della Regione Lazio.
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: valeri@uniroma2.it

Tumori post-trapianto in Italia: 1) Le coorti italiane di trapiantati di rene e fegato 2) Rischio di tumore nei trapiantati italiani

P. Piselli* , D. Serraino per il Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori**

Il trapianto d'organo rappresenta una delle più importanti conquiste cliniche del secondo millennio per i positivi risvolti clinici nella cura di numerose malattie ad evoluzione sfavorevole e non efficacemente trattabili. In Italia, nel 2015, sono stati effettuati 3319 trapianti di cui più della metà erano trapianti di rene (n=1877, 56.6%) e circa un terzo di fegato (n=1090, 32.8%)[fonte Centro Nazionale Trapianti, www.trapianti.salute.gov.it]. I progressi nelle terapie antirigetto raggiunti nelle ultime tre decadi hanno permesso di formulare numerosi protocolli terapeutici sempre più specifici e meno aggressivi verso il sistema immunitario dell'ospite. Ciò ha fatto sì che la sopravvivenza a cinque anni dal trapianto sia, attualmente, superiore al 90% nei trapiantati di rene e di circa il 70% nei trapiantati di fegato¹.

E' noto tuttavia, che l'uso di farmaci immunosoppressivi antirigetto - necessari per il successo del trapianto e per la sopravvivenza stessa del paziente- causino un aumento della frequenza (anche di decine di volte) di infezioni e di tumori, soprattutto dei tumori associati a infezioni virali persistenti, quali il sarcoma di Kaposi (SK), il carcinoma epatico e alcuni tipi di linfomi non-Hodgkin (LNH). I tumori, in particolare, rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità nelle persone sottoposte a trapianto d'organo, un rischio è quantificabile in un aumento di circa 2-3 volte l'incidenza complessiva di neoplasie post-trapianto¹. L'esposizione prolungata a farmaci immunosoppressivi, infatti, sembra influenzare negativamente la capacità di immunosorveglianza antivirale e antitumorale, potenziando in tal modo l'effetto carcinogenico di alcuni fattori di rischio².

In aggiunta alla produzione di nuove conoscenze sulla cancerogenesi, la quantificazione del rischio di cancro nelle persone sottoposte a trapianto d'organo ha importanti ricadute per il monitoraggio e la diagnosi precoce dei tumori in questi individui. Questo aspetto acquisisce una particolare importanza in Italia, poiché la maggior parte delle conoscenze deriva da studi condotti negli Stati Uniti, in Canada, in Australia e Nuova Zelanda, in Giappone e nel Nord Europa².

In Italia, il nostro gruppo di studio (Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori) ha condotto numerose indagini epidemiologiche tese a quantificare il rischio di sviluppare un tumore dopo trapianto d'organo solido. Queste ricerche sui tumori nelle persone sottoposte a trapianto di organo si riallacciavano a precedenti esperienze sullo sviluppo di neoplasie in pazienti con immunosoppressione acquisita dopo infezione da HIV, nei quali è stato documentato un aumento del rischio degli stessi tumori virus-correlati sopra menzionati (SK e LNH su tutti) osservati nei trapiantati³. Per la conduzione degli studi epidemiologici in ambito trapiantologico sono state costituite le due coorti di pazienti trapiantati di rene e di fegato di seguito descritte.

Per ogni persona sottoposta a trapianto nei centri partecipanti viene compilata una scheda appositamente realizzata che contiene dati relativi al paziente (dati demografici, anamnesi); al trapianto (tipo di organo trapiantato, dati donatore, screening pre-trapianto donatore/ricevente, terapia immunosoppressiva); e agli esiti (rigetto, rientro in dialisi, status vitale). In caso di sviluppo di un tumore maligno, si è proceduto con la compilazione di una ulteriore scheda per la raccolta di informazioni relative al tipo di neoplasia, alla sede, al trattamento e agli esiti. Per facilitare l'informatizzazione dei dati raccolti grazie alle schede di rilevamento, è stato fornito ad ogni centro uno specifico software applicativo (realizzato in MS Access) denominato CONTRAP-DB (dove CONTRAP rappresenta l'acronimo di **C**omplicanze **ON**cologiche nel **TRAP**iantato). Tale applicativo segue fedelmente la scheda di raccolta dati, con il vantaggio di poter essere guidati nell'inserimento in modo da minimizzare possibili errori di digitazione o congruità dei dati grazie a procedure di inserimento controllato delle informazioni. Oltre ai vantaggi nella fase di inserimento e nel periodico aggiornamento, la procedura informatica garantisce una maggiore rapidità e affidabilità nell'analisi dei dati raccolti. A febbraio 2016, i centri trapiantologici italiani che hanno aderito allo studio sono 17 che effettuano trapianti di rene (circa 15000 pazienti inseriti nel database) e 9 che effettuano trapianti di fegato (4500 pazienti inseriti nel database).

L'attività del nostro Gruppo di Studio è stata favorita, nel corso degli anni, dai fondi di ricerca erogati dal Ministero della Salute e della Ricerca (Ricerca Corrente INMI e IRCCS CRO; Regione Basilicata), e da associazioni private (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro; Lega Italiana per la Lotta ai Tumori). Ciò ha favorito la presentazione di numerose comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali, nonché la pubblicazione di diversi articoli scientifici su riviste nazionali ed internazionali³⁻⁴.

Dal punto di vista dei risultati scientifici, tra i trapiantati di rene la più recente analisi condotta su 10185 trapiantati tra il 1997 e il 2015 in 15 dei centri partecipanti ha permesso di osservare 850 tumori *de novo* in 808 riceventi. Questi 10185 trapiantati presentavano un rischio complessivo di 1.7 volte (IC 95%: 1.5-1.8) più elevato rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso. Tale rischio viene rappresentato come rapporto standardizzato di incidenza (o SIR), ottenuto dividendo il numero di casi osservati con quello atteso in base ai dati della popolazione italiana di pari età, sesso e zona di residenza documentati dai Registri Tumori Italiani (Associazione Italiana Registri Tumori – AIRTUM: <http://www.registri-tumori.it>).

Un rischio particolarmente elevato è stato osservato per il sarcoma di Kaposi (SIR=94.9), e per i tumori del labbro (18.5), il carcinoma renale (6.5), il linfoma non Hodgkin (4.6), connettivo e tessuti molli (4.3), testicolo (2.8) e il mesotelioma (2.7). Per quanto riguarda i tumori solidi nel loro complesso, l'aumento è stato del 30% (SIR=1.3). In generale il rischio aumentava con l'età e diminuiva con l'impiego di inibitori di mTOR, una classe di farmaci immunosoppressivi con attività anche anti-tumorale e anti-angiogenica⁵.

Un analogo studio sul rischio oncologico è stato condotto su 2770 trapiantati di fegato: il loro rischio di sviluppare un qualunque tipo di tumore era 1.5 volte (IC 95%: 1.3-1.8) superiore a quello della popolazione generale di pari età e sesso. In particolare, aumenti statisticamente significativi sono stati osservati per il sarcoma di Kaposi (SIR=51.1), linfoma non-Hodgkin (6.8) e per i tumori dell'esofago (9.1), laringe (5.2), lingua

(8.0) e per i tumori testa-collo in genere (4.7). Considerando i fattori di rischio -oltre all'aumento di rischio con l'età- è emerso un aumento di circa il doppio dei casi di tumori (principalmente tumori testa-collo) per i pazienti con storia di alcolismo rispetto al resto della coorte di 2770 trapiantati di fegato⁶.

I dati del nostro Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori confermano che i pazienti italiani sottoposti a trapianto d'organo solido sono a elevato rischio neoplastico. Tale aumento non è generalizzato, ma ristretto soprattutto ai tumori associati ad infezioni virali (ad esempio, sarcoma di Kaposi o linfoma non-Hodgkin) o a fattori di rischio presenti in questi pazienti, ovvero i tumori del rene nei trapianti renali legati allo stato uremico o ai tumori legati alcol/fumo, quali i tumori testa-collo, esofago e laringe in quelli di fegato e polmone nei trapiantati di cuore/polmone. Queste evidenze indicano la necessità di approntare opportuni modelli di screening/sorveglianza in questi pazienti nonché di una maggiore consapevolezza dei fattori di rischio anche comportamentali (es. alcol, fumo⁷), in modo prevenire da o almeno anticipare la diagnosi di tumori post-trapianto. Le evidenze di una diminuzione del rischio di sviluppare un tumore dopo impiego di farmaci immunosoppressori che inibiscono mTOR, apre inoltre la possibilità di impiegare tali farmaci almeno in un gruppo di pazienti a maggior rischio⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S254 –S264.
2. Piselli P, Busnach G, Fratino L et al. De Novo Malignancies after Organ Transplantation: Focus on Viral Infections. *Curr Mol Med* 2103; 13: 1217-27.
3. Serraino D., Piselli P., Busnach G et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2117-23.
4. Piselli P, Serraino D, Segoloni G et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013; 49: 336-44.
5. Baroja-Mazo A, Revilla-Nuin B, Ramírez P, Pons JA. Immunosuppressive potency of mechanistic target of rapamycin inhibitors in solid-organ transplantation. *World J Transplant* 2016; 6: 183-92.
6. Piselli P, Burra P, Lauro A et al. Head and neck and esophageal cancers after liver transplant: results from a multicenter cohort study. Italy, 1997-2010. *Transpl Int* 2015; 28: 841-8.
7. Opelz G, Döhler B. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 227-32.
8. Hellström VC, Enström Y, von Zur-Mühlen B, et al. Malignancies in transplanted patients: Multidisciplinary evaluation and switch to mTOR inhibitors after kidney transplantation - experiences from a prospective, clinical, observational study. *Acta Oncol* 2016; 29: 1-8.

* Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Pre-Clinica, INMI “L. Spallanzani” IRCCS, Roma

** SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN)

Per la corrispondenza: serrainod@cro.it

Chirurgia nel trapianto di fegato attualità

G. M. Ettore

Fin dall'antica il trapianto è stato presente con miti e leggende. Tom STARZL il 1 Marzo 1963 a Denver (USA) eseguiva il primo Trapianto di Fegato nell'Uomo al mondo. Poco dopo in Europa Roy CALNE sempre nel 1963 a Cambridge (UK) 1° Programma di Trapianto di Fegato in Europa. A partire da questi due Signori è iniziata la realtà trapiantologica epatica nel mondo.

Dal registro europeo si può notare come questa attività è stata sempre in crescendo con un aumento progressivo dei paesi con centri trapianti. Inoltre sempre al registro ELTR, stratificando la sopravvivenza in base ai decenni si può notare come ci sia stato un miglioramento costante nei risultati a lungo termine nel trapianto di fegato.

Nella nostra esperienza pubblicata nella rivista ufficiale della SIC "Updates in Surgery" abbiamo presentato i risultati del centro POIT. Ottenendo ottimi risultati a 5 anni. Durante questa esperienza abbiamo eseguito con il prof. Santoro il primo trapianto in Italia su pazienti HIV positivo. Questo risultato ottenuto il 1 novembre 2005 è stato ripreso da gran parte dei quotidiani nazionali.

Nelle nuove tecniche sicuramente lo "split" ossia la bi-partizione di un fegato adulto per ottenere due trapianti adulto/adulto o adulto/pediatrico permette di incrementare il numero di trapianti. Nella nostra esperienza abbiamo festeggiato da poco i primi 10 anni di sopravvivenza del nostro primo split adulto/adulto eseguito in data 29/10/2005. Abbiamo inoltre presentato come primi al mondo la tecnica di trapianto con fegato split in un paziente con viscerum inversus, roteando il fegato da trapiantare. Risultato pubblicato nel prestigioso giornale "Transplantation" nel 2008.

Nelle attualità chirurgiche sicuramente un posto importante è dedicato alle macchine di riperfusione dei graft epatici. Sono descritte macchine a perfusione fredda con arricchimento di ossigeno che permettono di migliorare i risultati ottenuti con fegati marginali. Ultima novità in questo ambito le macchine con perfusione a caldo del graft.

Rimane sempre presente un rischio oncologico con trasmissione donatore/ricevente, riportato il caso di un graft trapiantato a Torino in cui durante l'ecografia di controllo in prima giornata dopo il trapianto è stato scoperto un nodulo di HCC, motivo per cui il paziente è stato ritrapiantato in superurgenza nazionale.

Sicuramente con i nuovi farmaci immunosoppressori e anche i nuovi chemioterapici sarà possibile candidare nuovi pazienti al trapianto. Per esempio per metastasi da cancro colo rettale, o colangiocarcinoma.

Noi del POIT riportiamo un'esperienza con l'utilizzo della radioembolizzazione prima del trapianto per HCC fuori dai criteri di Milano con ottimi risultati, paragonabili ai

pazienti trapiantati per HCC dentro i criteri. Questa tecnica di downstaging permetterà di controllare meglio la malattia e portare a trapianto un maggior numero di pazienti.

Giuseppe Maria Ettore Direttore Dipartimento POIT - Polo Ospedaliero Interaziendale Trapianti, Direttore U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti, Az. Osp. San Camillo - Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: GmEttore@scamilloforlanini.rm.it

La Sorveglianza Oncologica dei Tumori De Novo: Problemi e Controversie in un Ambulatorio dedicato ai Trapiantati di Organo Solido

E. Vaccher, U. Tirelli

Sommario

I pazienti con immunodepressione iatrogena post-trapianto di organo solido sono ad alto rischio neoplastico per la presenza di una immunodepressione cronica, l'invecchiamento fisiologico della popolazione trapiantata, la presenza di coinfezioni con virus cancerogeni, gli stili di vita dei pazienti (fumo di sigaretta, uso di alcool) e non da ultimo l'azione cancerogena diretta di alcune classi di farmaci immunosoppressori, quali gli inibitori della calcineurina e fra gli antiproliferativi, l'azatioprina. Le neoplasie che insorgono nei pazienti immunodepressi sono caratterizzate da un'elevata aggressività biologica e da una prognosi infausta. Diventa quindi prioritaria l'attivazione di strategie di sorveglianza oncologica che includano anche il monitoraggio e la terapia delle infezioni da virus cancerogeni. Non esistono però studi randomizzati sulla sorveglianza oncologica nella popolazione degli immunodepressi ed i dati a favore/contro sono molto confusi, compresa la fattibilità di una prevenzione neoplastica in una popolazione ad alto tasso di comorbidità. E'opinione comune che le linee guida di sorveglianza/screening oncologico attivate per la popolazione generale non possano essere completamente traslate nella popolazione degli immunodepressi, è pertanto necessario che tali strategie vengano validate da studi prospettici. In accordo con i principi di una medicina centralizzata sul paziente, i nuovi studi devono svolgersi in parallelo con un'attività educativa e di sensibilizzazione della popolazione trapiantata.

Introduzione

I tumori del post-trapianto hanno una rilevanza significativa sulla Sanità pubblica, sia in termini di morbidità che di mortalità. La maggior parte di essi ha una prognosi sfavorevole non solo per caratteristiche intrinseche alla neoplasia ma anche perché viene diagnosticata in fase tardiva di malattia. L'attivazione di un programma di Screening/Sorveglianza Oncologica è una delle priorità nella gestione dei pazienti con immunodepressione iatrogena, ma esistono molti problemi e controversie che richiedono di essere risolti con studi prospettici multidisciplinari.

Epidemiologia e Mortalità dei Tumori de Novo

Il trapianto di organo solido è una procedura medica consolidata nella terapia della malattia terminale d'organo. Nel corso del 2000-2011 in Italia sono stati eseguiti oltre 34400 trapianti, di cui 54% di rene, 33% di fegato, 11% di cuore e 2% di polmone¹.

La disponibilità di farmaci antirigetto sempre più efficaci ha ridotto in modo significativo il tasso del rigetto acuto e cronico, con un netto miglioramento della sopravvivenza dell'organo ad un anno, che attualmente è stimata fra l'80-90% contro il 40-50% dei primi anni settanta². I dati italiani sono sovrapponibili a quelli internazionali, con una sopravvivenza dell'organo ad un anno compresa fra il 92% e l'82% ed una sopravvivenza del paziente ad un anno nel range del 97-65% e a 5 anni del 92-46%, con la prognosi migliore nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e la più infausta nei trapiantati di polmone¹. La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido (*Organ Transplantation Recipients, OTRs*) non è però migliorata nel tempo, i tumori, le complicanze cardiovascolari e le infezioni continuano ad essere un'importante causa di morbidità e mortalità³⁻⁵. In USA, dopo 5-10 anni dal trapianto il tasso di mortalità per cancro è risultato del 15% nei trapiantati di rene, 19% nei trapiantati di fegato e 22% nei cardiotrapiantati³, in Europa, del 26% dopo 20 anni da un trapianto di fegato⁵. L'aumento dell'aspettativa di vita e la diminuzione della morbidità/mortalità competitiva hanno determinato un lento ma significativo incremento dell'incidenza del cancro nel tempo, la cui incidenza cumulativa a 5 anni dal trapianto è stata stimata nel 2008 pari al 4,4% contro il 4,2% ($p=0.006$) dell'inizio degli anni 2000⁶.

I tumori che insorgono negli OTRs possono svilupparsi De Novo o come recidiva di una neoplasia preesistente al trapianto nel paziente e/o nell'organo trapiantato; i tumori De Novo sono tardivi mentre gli altri sono precoci e tendono per lo più a manifestarsi nel primo anno post-trapianto. Il nostro protocollo di studio è mirato alle neoplasie De Novo e pertanto il termine tumore sarà usato come sinonimo dei Tumori De Novo⁷. Globalmente i pazienti con immunodepressione iatrogena, quali sono gli OTRs hanno un rischio cancerogeno aumentato di 2-5 volte rispetto a quello della popolazione generale⁷⁻¹³, ma non si tratta di un rischio generico. Come nella popolazione con immunodepressione da HIV, l'aumento di rischio riguarda soprattutto i tumori causati da virus cancerogeni: Sarcoma di Kaposi associato allo Human Herpesvirus 8 (HHV8), patologie linfoproliferative (*Post-Transplant Lymphoproliferative disorders, PTLD*) compresi i linfomi all'Epstein-Barr virus (EBV), carcinomi anogenitali allo Human Papillomavirus (HPV) ed epatocarcinoma (HCC) associati al virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV)¹⁴⁻¹⁶. Lo spettro (Tabella 1) comprende anche neoplasie con eziologia virale controversa, quali i carcinomi cutanei il cui eccesso di rischio è stimato 20-70 volte superiore a quello della popolazione generale dello stesso sesso e fascia di età e tumori non associati ad agenti infettivi, in particolare tumori indotti da fumo, alcool, o associati alle comorbidità, con un eccesso di rischio che però è significativamente minore rispetto a quello dei tumori da agenti infettivi^{6-11,17}.

Degno di nota è il dato che non vi è alcun aumento di incidenza per il carcinoma della mammella e della prostata. Se si focalizza l'attenzione sui tumori più frequenti, prevenibili o diagnosticabili in un programma di sorveglianza emerge che il rischio di sviluppare un Linfoma non Hodgkin (NHL) è più alto nei trapiantati di polmone (SIR 18.7), intermedio nei trapiantati di cuore/fegato (SIR 7.8) e più basso (SIR 6.5) nei trapiantati di rene, con un caratteristico pattern bimodale (picco di incidenza nel primo anno post-trapianto nei giovani e dopo il V anno nei soggetti di età > 50 anni). Peculiare è il dato che il rischio di sviluppare un carcinoma del polmone, un carcinoma renale ed un epatocarcinoma (HCC) è massimo nei trapiantati dell'organo corrispondente^{6,10}.

Le neoplasie che si sviluppano nel post-trapianto sono caratterizzate da un'elevata prevalenza di stadi avanzati all'esordio, da un'elevata aggressività biologica e da una prognosi infausta^{7,18-20}. Nel post-trapianto, l'eccesso di morte per cancro è risultato significativamente più elevato rispetto a quello dei pazienti della popolazione generale con lo stesso sesso, fascia di età e tumore, con un tasso di mortalità standardizzata (*Standardized Mortality Ratio*, SMR) di 2.83 (95% IC 2.43-3.27) nei trapiantati di fegato e cuore e di 4.41 (95% IC 3.02-6.23) nei trapiantati di polmone¹⁹, mentre nei trapiantati di rene l'eccesso di morte aumenta progressivamente con la durata dell'immunodepressione e l'età del paziente²⁰. L'eccesso di morte coinvolge tutte le neoplasie, compresi i carcinomi della cute la cui SMR è risultata molto elevata e pari a 49.6 (95% IC 31.5-74.5)¹⁹.

Patogenesi

Lo sviluppo di un cancro è un processo multifasico e multifattoriale. L'immunodepressione iatrogena svolge un ruolo determinante nella patogenesi delle neoplasie post-trapianto perchè riduce la sorveglianza immunitaria e crea un ambiente permissivo alla proliferazione delle cellule neoplastiche e alla replicazione e azione trasformante dei virus cancerogeni²¹⁻²⁴. In questo background, intervengono anche altri cofattori quali l'invecchiamento fisiologico dei pazienti, il loro stile di vita (fumo di sigaretta, uso di alcool, esposizione solare), alcune comorbidità e non da ultimo l'azione cancerogena diretta di alcune classi di farmaci immunosoppressori^{7,25,26}. I principali virus cancerogeni sono EBV, HHV8, HPV, HCV ed HBV associati rispettivamente alle PTLTD, al Sarcoma di Kaposi, ai carcinomi anogenitali e all' HCC. Il Polyomavirus (BKV) potrebbe secondo alcuni Autori, disattivare alcuni anti-oncogeni (p53, Retinoblastoma) ed essere implicato nella patogenesi di alcune neoplasie quali ependimomi, mesoteliomi, carcinomi uroteliali e patologie linfoproliferative²⁷. I ceppi di HPV- β 5 e 7 sono stati associati allo sviluppo dei carcinomi squamosi della cute, ma il loro ruolo rimane ancora controverso²⁸. Si ritiene che l'HPV possa essere coinvolto nei processi di iniziazione dell'oncogenesi, piuttosto che nella promozione o mantenimento del clone neoplastico. Il virus potrebbe agire come co-carcinogeno, amplificando l'azione cancerogena di altri cofattori, quali l'esposizione solare e/o l'azione di alcuni farmaci immunosoppressori²⁹, quali gli inibitori della calcineurina ("calcineurin inhibitors, CNIs"), ciclosporina (CsA) e tacrolimus e, fra gli antiproliferativi, l'azatioprina (AZA)³⁰⁻³⁷. L'azione cancerogena di questi farmaci anti-rigetto avviene probabilmente con molteplici meccanismi. I CNIs aumentano l'espressione del *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) e del [*Vascular Endothelial Growth Factor*](#) (VEGF), responsabili rispettivamente dell'invasività delle cellule tumorali e della neo-angiogenesi del tessuto tumorale. Entrambi i farmaci interferiscono anche con i meccanismi di riparo del DNA e tramite il blocco della produzione di Interleuchina-2 da parte dei T linfociti, impediscono l'attivazione di NFAT ed NF- κ B^{7,25,26,38-40}. Nel gruppo degli antiproliferativi, l'AZA, ma non il micofenolato mofetil, favorisce lo sviluppo dei tumori cutanei tramite un sinergismo con i raggi ultravioletti nel determinare effetti mutageni sul DNA^{41,42}. Gli inibitori della rapamicina (*mammalian Target of Rapamycin Inhibitors*, mTORIs), sirolimus ed everolimus, hanno invece un'attività antiproliferativa perchè inibiscono la neoangiogenesi ed hanno un'azione inibitoria diretta sulla crescita e sopravvivenza della cellula

neoplastica, tramite il blocco della via di trasduzione del segnale mediata da mTOR^{32,43-45}. In vivo, il loro uso in sostituzione o associazione con altri immunosoppressori, è associato ad una diminuzione dell'incidenza dei carcinomi cutanei ed una regressione delle PTLD e del Sarcoma di Kaposi^{7,17,46,47}.

Fattori di rischio

Il rischio neoplastico aumenta progressivamente con la severità del regime immunosoppressivo ed indirettamente il numero di rigetti e trapianti subiti^{14,48}, con la durata dell'immunosoppressione e con l'età avanzata del paziente al momento del trapianto. Altri fattori di rischio includono come già citati l'infezione/riattivazione di infezioni da virus cancerogeni, lo stile di vita del paziente (tabagismo, uso di alcoolici ed esposizione solare), l'impiego di CNIs, AZA, ATG e belatacept e la presenza di alcune comorbidità pre-trapianto, ad es. patologie autoimmuni e diabete mellito. Globalmente, i pazienti a maggior rischio di cancro sono i trapiantati di polmone, perché trattati con regimi ad elevata potenza immunosoppressiva e/o perché hanno avuto un'elevata esposizione a cancerogeni ambientali (ad es. fumo), sono a rischio intermedio i trapiantati di cuore e di fegato e a minor rischio i trapiantati di rene^{6,49}. L'incidenza cumulativa di tutti i tumori nei trapiantati di rene, cuore e fegato, con l'esclusione dei carcinomi cutanei di cui mancano spesso i dati, è stimata fra il 4.8 ed il 6% a 5 anni dal trapianto, tra il 10-11% a 10 anni e sale in modo esponenziale dopo il 10 anno di immunodepressione^{6,7,50-52}. Nei trapiantati di rene l'incidenza cumulativa a 25 anni dal trapianto è del 49% per tutti i tumori e del 40% se si escludono i carcinomi cutanei⁵⁰.

Rispetto ai giovani di età < ai 35 anni, i soggetti che vengono trapiantati dopo i 50 hanno un rischio neoplastico a 5 anni dal trapianto triplicato, che risulta quadruplicato quando l'età al trapianto è > ai 60 anni⁶. Il dato assume una grossa rilevanza sanitaria se si considera che ora vengono trapiantati anche pazienti anziani.

L'impatto dell'abuso di fumo/alcool nel rischio dei tumori post-trapianto è molto evidente nella popolazione dei trapiantati di fegato per cirrosi esotossica, in cui la prevalenza dei tumori oscilla fra 8-27% vs 1-8% dei trapiantati di fegato per altre cause, con uno spettro di tumori che comprende soprattutto carcinomi del polmone, distretto capo-collo ed esofago^{53,54}, tumori notoriamente associati a fumo/alcool⁵⁵.

Sorveglianza Oncologica dei Tumori de Novo: Problemi e Controversie

L'attivazione di strategie di sorveglianza oncologica che permettono di diagnosticare il tumore in fase iniziale di malattia ha la potenzialità di ridurre in modo significativo la mortalità cancro-specifica nel post-trapianto. Lo Screening è l'applicazione dei test diagnostici in soggetti apparentemente sani/a rischio di cancro che permette una diagnosi precoce del tumore, in uno stadio suscettibile di terapia radicale. La Sorveglianza è l'applicazione ripetuta di questi test e presuppone la definizione di un algoritmo per pianificare le procedure di richiamo, ossia i successivi interventi di conferma della diagnosi^{56,57}. Sia i programmi di screening/sorveglianza di popolazione che quelli basati sulla clinica, cioè focalizzati su pazienti a rischio di cancro, devono soddisfare i sette postulati di

Prorok: 1) la neoplasia deve essere frequente e 2) deve essere gravata da un alto tasso di morbilità/mortalità, 3) la popolazione a rischio deve essere ben identificabile, 4) il test diagnostico deve avere un'elevata accuratezza diagnostica e deve essere ben accettato dalla popolazione, 5) le procedure di richiamo devono essere ben codificate, 6) il tumore deve disporre di una terapia iniziale efficace e 7) il programma di sorveglianza deve essere in grado di ridurre la mortalità cancro-specifica⁵⁸.

Per epidemiologia, morbilità e mortalità, i tumori De Novo rispondono pienamente ai primi tre postulati di Prorok, ma esistono molte controversie sui programmi di sorveglianza oncologica nella *real life* del post-trapianto. La grande eterogeneità dei fattori di rischio e la diversa lunghezza del follow-up delle varie serie rendono ragione dei dati contrastanti esistenti in letteratura sui potenziali benefici di una strategia di sorveglianza dei tumori De Novo⁵⁹⁻⁶⁵. Ad oggi non esistono studi randomizzati e gli studi di coorte sono pochi, limitati solo ad alcune neoplasie e/o riguardano solo alcuni sottogruppi di pazienti^{60,61,66}. E' opinione degli Esperti che in assenza di studi randomizzati, la sorveglianza debba essere individualizzata in base alla storia familiare e clinica del paziente, alla sua aspettanza di vita e alla presenza di fattori di rischio specifici per un determinato tumore, ad es. tabagismo/cancro del polmone, esposizione solare/cancro della cute, infezioni da HCV e/o HBV/HCC^{62,67}.

Le linee guida di screening impiegate nella popolazione generale⁵⁷ rappresentano il riferimento principale anche per gli OTRs, ma la loro trasferibilità nella popolazione degli immunodepressi compresi i trapiantati rimane sconosciuta. La coesistenza di un'importante comorbilità competitiva oltre a ridurre la aspettanza di vita del paziente, ha la potenzialità di complicare il programma di sorveglianza con una maggiore morbilità delle procedure di screening, una minore compliance del paziente, un aumento degli accertamenti e dei trattamenti per presenza di patologie incidentali e una minore *performance* dei test di screening⁵⁹⁻⁶⁵.

Il disegno statistico ottimale per uno studio di sorveglianza è uno studio randomizzato, perché permette di eliminare i fattori di confondimento quali l'eterogeneità della malattia di base, il *bias* dell'autoselezione dei pazienti, dell'anticipazione di diagnosi non influenti sulla sopravvivenza (*Lead-Time bias* e *Length Time bias*), l'aderenza ai protocolli e la sovradiagnosi, tutte variabili che influenzano il rapporto costo-efficacia della sorveglianza⁶⁸. Gli studi randomizzati richiedono un numero elevato di pazienti e purtroppo sono gravati da costi molto alti, l'alternativa può essere uno studio osservazionale prospettico ben disegnato, che abbia come obiettivo finale la riduzione della mortalità cancro-specifica e come obiettivi intermedi la valutazione della fattibilità di una sorveglianza oncologica in una popolazione ad alto tasso di comorbilità. Questi studi sono fattibili solo in un contesto multidisciplinare che coinvolga tutti gli Operatori Sanitari dedicati alle patologie del post-trapianto e che preveda il coinvolgimento diretto del paziente trapiantato nel processo decisionale del programma di sorveglianza. In accordo con i principi di una medicina centralizzata sul paziente, essi devono svolgersi in parallelo con un'attività educativa e di sensibilizzazione della popolazione trapiantata.

BIBLIOGRAFIA

1. www.salute.gov.it
2. www.transplant-observatory.org
3. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft serviva improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant*. 2011; 6: 1226-35.
4. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl* 2013; 11: 1252-61.
5. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013; 9: 2384-94.
6. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer* 2013; 119: 2300-8.
7. Campistol JM, Curva-Mons V, Manito N et al. New concepts and best practice for management of pre-and post-transplantation cancer. *Transplantation Reviews* 2012; 26: 261-79.
8. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009; 125: 1747-54.
9. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010; 8:1889-96.
10. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011; 306: 1891-901.
11. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013; 49: 336-44.
12. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. Comparison of de novo cancer incidence in Australian liver, heart and lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 1: 174-83.
13. Billups K, Neal J, Salyer J. [Immunosuppressant-driven de novo malignant neoplasms after solid-organ transplant](#). *Prog Transplant* 2015; 2: 182-8.
14. Serraino D, Piselli P, Busnach G et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2117-23.
15. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
16. Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of cancers in Human Immunodeficiency Virus infection and after organ transplantation. *Semin Oncol* 2015; 42: 247-57.

17. Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C et al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 8: 1251-65.
18. Miao Y, Everly JJ, Gross TG et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 87: 1347-59.
19. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. De novo cancer-related death in Australian liver and cardiothoracic transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 5: 1296-304.
20. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int* 2014; 85: 1395-403.
21. Schulz TF. Cancer and viral infections in immunocompromised individuals. *Int J Cancer* 2009; 125: 1755-63.
22. Smith C, Khanna R. Immune regulation of human herpesviruses and its implications for human transplantation. *Am J Transplant* 2013; Suppl 3: 9-23.
23. Brennan DC, Aguado JM, Potena L et al. Effect of maintenance immunosuppressive drugs on virus pathobiology: evidence and potential mechanisms. *Rev Med Virol* 2013; 2: 97-125.
24. Jenkins FJ, Rowe DT, Rinaldo CR Jr. Herpesvirus infections in organ transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 1: 1-7.
25. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000; 3: 405-26
26. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 2: 137-48.
27. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 10: 611-23.
28. Aldabag B, Angeles JG, Cardones AR et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and Human Papilloma Virus: is there an association? *Dermatol Surg* 2013; 39: 1-23.
29. Wang J, Aldabag B, Yu J et al. Role of Human Papilloma virus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 621-9.
30. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell- autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-34.
31. Herman M, Weintin T, Korzetes A et al. Effects of Cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplantation recipients. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 14-20.
32. Guba M, von Breinterbuch P, Steinauber M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumour growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8:128-35.
33. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumour progression. *Transplantation* 2003; 76: 597-602.
34. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1020-5.

35. Datta D, Contreras AG, Basu A et al. Calcineurin inhibitors activate the proto-oncogene Ras and promote protumorigenic signals in renal cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 8902-9.
36. Ori Y, Herman-Eldstein M, Zingerman B et al. Effect of immunosuppressive drugs on spontaneous DNA repair in human peripheral blood mononuclear cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2012; 66: 409-13.
37. Han W, Soltani K, Ming M He YY. Deregulation of XPC and CypA by Cyclosporin A: An Immunosuppression-independent mechanism of skin carcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 1155-62.
38. Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplantation* 2005; 24:119-30.
39. Wimmer CD, Angele MK, Schwartz B et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transplant International* 2013; 26: 999-1006.
40. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1777-82.
41. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346: 403-6.
42. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005; 12: 2954-60.
43. Koehl GE, Andrassy J, Guba M, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation* 2004; 77: 1319-26.
44. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2212-8.
45. Salvadori M. Antineoplastic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors. *World J Transplantation* 2012; 2: 69-78.
46. Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014; 6: 268ra179.
47. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-9.
48. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009; 87:157-63.
49. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623-8.
50. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation* 2012; 94: 990-8.

51. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int* 2007; 71:1271-8.
52. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. [The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010](#). *J Heart Lung Transplant* 2010; 10: 1089-103.
53. Chandok N, Watt KD. [Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient](#). *Liver Transpl* 2012; 11: 1277-89.
54. Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F et al. [Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis](#). *World J Hepatol* 2015; 7: 942-53.
55. Piselli P, Burra P, Lauro A et al. Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Head and neck and esophageal cancers after liver transplant: results from a multicenter cohort study. Italy, 1997-2010. *Transpl Int* 2015; 7:841-8.
56. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
57. Bretthauer M, Kalager M. Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 55-65.
58. Smith RA, Andrews K, Brooks D et al. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 95-114
59. Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 2: 117-28.
60. Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 11: 2185-91.
61. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3, Suppl 2: S87-S100.
62. Wong G, Howard K, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 5: 1729-39.
63. Bia M, Adey DB, Bloom RD, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 189-218.
64. Dasari TW, Pavlovic-Surjancev B, Dusek L, Patel N, Heroux AL. [Utility of screening computed tomography of chest, abdomen and pelvis in patients after heart transplantation](#). *Eur J Radiol* 2011; 80: e381-4.
65. AlBugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev* 2014; 2: 76-83.
66. Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 1: 106-13.
67. Spier BJ, Walker AJ, Cornett DD, Pfau PR, Halberg RB, Said A. Screening colonoscopy and detection of neoplasia in asymptomatic, average-risk, solid organ transplant recipients: case-control study. *Transpl Int* 2010; 12: 1233-8.

68. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. Clin Kidney Inter 2015; 8: 637-44.
69. Croswell JM, Ranshoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lesson from History and study design. Semin Oncol 2010; 37: 202-15.

Tabella 1. Spettro dei tumori post-trapianto (T) di organo solido, stratificati per eccesso di rischio (Standardized Incidence Ratio, SIR)

<u>Tumore con SIR > 5</u>		<u>Tumore con SIR 2- 5</u>		<u>Tumore con SIR <2</u>	
Tumore/sede	SIR	Tumore/sede	SIR	Tumore/sede	SIR
Sarcoma di Kaposi	> 100	Lung	2-2,5	Mammella	
Cute non melanoma		Cervice uterina	5-14	Prostata	
Labbra	>20-70	Orofaringe	>2	Testicolo	
PTLD/NHL	> 20	Colon (con PSC/IBD)	3-5	Colon (senza PSC/IBD)	
Carcinomi Anogenitali	5-25	Melanoma, Mieloma,		Utero	
Vulva, Vagina, Pene		Carcinoma Gastrico, Leucemia		Ovaio	
Rene (T. rene)	> 6	Vescica (T.rene)		Pancreas	
Fegato (T.fegato)	> 40				
Polmone (T.cuore/polmone)	>6				

PTLD: Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders; PSC: Primary Sclerosing Cholangitis; IBD: Inflammatory Bowel Disease; T: Trapianto

Emanuela Vaccher , Umberto Tirelli.
Oncologia Medica A, Istituto Nazionale Tumori, Aviano

Per la corrispondenza: evaccher@cro.it

Conferenza

02 febbraio 2016

La sicurezza del paziente in ospedale: imparare dagli errori

A. Boccanelli

Su 8 milioni di persone che ogni anno vengono ricoverate negli ospedali italiani 320 mila (4% circa) subiscono danni o conseguenze più o meno gravi che sarebbero evitabili. Di queste, una cifra variabile tra i 14.000 ed i 50.000 (secondo stime più o meno ottimistiche) muoiono a causa di errori medici o a causa di una non adeguata organizzazione delle strutture sanitarie. Se si riflette che in Italia si contano in un anno 31.000 morti di tumore al polmone e 35.000 morti di infarto si comprende come il fenomeno sia di assoluta rilevanza.

Questi eventi avversi spingono gli utenti a ricorrere sempre più frequentemente ai tribunali: sono circa 12.000 le cause pendenti per una richiesta di risarcimento danni pari a circa 2,5 miliardi di euro. E' stato stimato inoltre che i costi di questo fenomeno non sono solo quelli strettamente legati ai risarcimenti e ai premi, ma anche quelli legati alla medicina difensiva, stimati in 13 miliardi/anno cioè l'11,8% della spesa sanitaria complessiva.

Le denunce per malasanità sono oltre 12.000 all'anno (fonte AGENAS) e la tabella 1 mostra la distribuzione percentuale nelle le singole discipline.

Tabella 1. Distribuzione delle denunce per discipline

La distribuzione tra discipline	
CHIRURGIA GENERALE	20,8%
ORTOPEDIA	11,2%
P.S. E CHIRURGIA D'URGENZA	11,0%
MEDICINA GENERALE	10,2%
OSTETRICIA E GINECOLOGIA	6,7%
NON RICONDUCEBILE	14,1%

Questo ha generato, tra i professionisti, notevole inquietudine: secondo un sondaggio commissionato da CINEAS e ACOI, l'80% del campione dichiara di aver subito una denuncia o esposto, il 79% riporta la percezione che le denunce ed esposti siano in forte aumento, il 92% ritiene che l'impatto delle norme che regolano la responsabilità medico legale abbiano una influenza molto forte sul normale svolgimento del rapporto medico/paziente.

Il rischio di subire una denuncia risulta tra i fattori di maggiore preoccupazione professionale (86%) seguito dal rischio di perdere il proprio patrimonio (83%) e la propria reputazione (77%).

Anche le reazioni delle Compagnie Assicuratrici non si sono fatte attendere, con diminuzione della concorrenza, incremento delle riserve, incremento dei premi assicurativi, inserimento di franchigie, aumento tempi di liquidazione.

Poiché questi fenomeni stanno condizionando pesantemente la vita dei nostri ospedali, si sente forte la necessità di sviluppare una cultura della sicurezza, con la doppia finalità di aumentare il livello di fiducia nei cittadini e di diminuire il potenziale contenzioso.

Da quanto sopra si evince la necessità di migliorare la qualità e la sicurezza delle cure, recuperare il rapporto di fiducia con i cittadini/pazienti, recuperare il rapporto di fiducia con gli operatori sanitari, contenere i costi.

Il rischio di errore/eventi avversi aumenta con la complessità della struttura che eroga le cure, per cui la "pesatura" del livello di rischio si può operare in accordo con alcuni indicatori quali il numero di posti letto, la presenza di un DEA di I o II livello, il numero di accessi in Ospedale, il numero di parti, la presenza di alte specializzazioni quali cardio o neurochirurgia, terapie intensive/rianimazione.

La documentazione sanitaria

La documentazione sanitaria è tutto ciò che riporta il chi, che cosa, come e perché relativa a tutte le vicende del paziente durante la sua permanenza in Ospedale. In particolare, la cartella clinica deve documentare tutto il processo diagnostico-terapeutico, il decorso della malattia e i risultati del processo di cura. La cartella, oltre che per la corretta conduzione delle cure, ha un insostituibile valore per l'analisi gestionale, per la pianificazione strategica dell'ospedale, per il finanziamento, per le valutazioni di appropriatezza, per l'audit clinico e per tutte le eventuali procedure medico-legali. Costituisce inoltre la base per la ricerca clinica e per l'aggiornamento professionale, nonché il punto di integrazione multidisciplinare e di continuità assistenziale. Di conseguenza, i requisiti essenziali del contenuto della documentazione clinica devono essere l'estrema accuratezza di compilazione, la chiarezza e completezza, la veridicità e la pertinenza dei dati riportati. La cartella deve poter essere facilmente rintracciabile in qualsiasi momento durante la degenza per consultazione da parte di chi deve agire sul paziente. Un elemento di estrema importanza è la trasparenza delle scelte, con costante esplicitazione delle motivazioni e degli esiti delle decisioni messe in atto.

Dal punto di vista legale, un ritardo di compilazione o mancata compilazione costituisce una omissione di atti di ufficio, una compilazione non veritiera un falso ideologico, una correzione postuma un falso materiale.

Una fase molto delicata della permanenza in Ospedale è quella del trasferimento del paziente ad altro reparto o struttura. Le indicazioni fornite al passaggio di consegne devono essere estremamente precise, con una epicrisi completa, un rapporto dettagliato sulle terapie ed eventuali eventi avversi, un progetto di cura chiaro. Tutto deve essere scrupolosamente riportato in cartella, non prescindendo dal passaggio di consegne diretto tra operatori sanitari.

L'informatizzazione della documentazione sanitaria comporta abitualmente il vantaggio dell'obbligo alla completezza e maggiore leggibilità, nonché la possibilità di integrazione di tutti gli aspetti della diagnosi e cura (imaging, interventi, flow chart, ecc.). Il documento informatico, se rispetta le disposizioni regolamentari, "è valido e rilevante a tutti gli effetti di legge", "soddisfa il requisito legale della forma scritta", ha efficacia probatoria ai sensi della normativa processuale.

Nella Tabella 2 riportiamo la check list di controllo della cartella clinica. Questa potrebbe essere utilizzata costantemente a scopo educativo all'interno del reparto e per verifica periodica interna o esterna per la valutazione della qualità delle cure.

Tabella 2. Check list di controllo della cartella clinica

- 1. La cartella clinica è disponibile per la consultazione ?**
- 2. La SDO è firmata dal medico responsabile (anche sigla)?**
- 3. Il motivo del ricovero è indicato? (nel foglio di ricovero o nel diario medico in 1^a g. o nella documentazione di valutazione all'ingresso)**
- 4. L'anamnesi patologica prossima è presente?**
- 5. L'anamnesi patologica prossima è leggibile (cioè: è scritta con grafia leggibile) ?**
- 6. L'esame obiettivo all'ingresso è firmato (anche sigla)?**
- 7. L'esame obiettivo all'ingresso è datato ?**
- 8. L'esame obiettivo all'ingresso è leggibile ?**
- 9. L'esame obiettivo all'ingresso comprende almeno apparato respiratorio + cardiocircolatorio + sede del problema ?**
- 10. Il diario medico è presente ?**
- 11. Il diario presenta annotazioni in tutte le giornate di degenza ?**
- 12. Le annotazioni riportate in diario medico sono firmate/siglate ?**
- 13. Il diario infermieristico è presente/allegato ?**
- 14. Il diario presenta annotazioni in tutte le giornate di degenza ?**
- 15. Le annotazioni riportate nel diario infermieristico sono firmate/siglate ?**
- 16. Nel consenso informato all'intervento chirurgico è presente sia la firma del paziente che quella del medico ?**
- 17. Nel consenso informato all'intervento chirurgico è presente la data di compilazione ?**

- 18. La documentazione/cartella anestesiologicala è presente/allegata ?**
19. Nella documentazione/cartella anestesiologicala è documentato il monitoraggio intraoperatorio ?
20. Nel referto operatorio è identificabile il primo operatore (il nome deve essere leggibile) ?
21. Nel referto operatorio è presente la data dell'intervento ?
22. Nel referto operatorio è identificabile l'intervento eseguito ?

La gestione della terapia

La gestione della terapia è una delle più frequenti cause di errore in medicina (e nelle Terapie Intensive in particolare). Sono numerose le possibili cause di errore nella somministrazione della terapia farmacologica:

- Errore nella sostanza, nella preparazione;
- Errore nella dose, nella via, nel modo;
- Errore nel tempo di somministrazione;
- Mancata somministrazione;
- Interazioni – Allergie;
- Scambio di persona.

Tra gli errori, il 49% sono di prescrizione, il 26% di somministrazione, il 14% di distribuzione, l'11% di trascrizione. E' stato calcolato (JAMA 1995) che il 5,3% delle prescrizioni sono errate, che si commettono 0,3 errori al giorno/paziente e 6,5 errori ogni 100 ricoveri. Per ogni farmaco, vale la regola delle 5G:

1 GIUSTO FARMACO

2 GIUSTA DOSE

3 GIUSTA VIA

4 GIUSTO ORARIO

5 GIUSTA PERSONA

6 GIUSTA REGISTRAZIONE

Questo tipo di riflessione deve essere interiorizzato da tutto il personale responsabile della terapia e messo in atto ad ogni singola somministrazione.

Gli errori più frequenti che si osservano sono: microgrammi vs ml/h, errata diluizione/concentrazione; errata dose, mancato aggiornamento sui farmaci, errata/assente etichetta sulle pompe. La condizione che comporta la maggiore possibilità di errore è il trasferimento del paziente (v.sopra)

Alcune soluzioni proponibili sono: etichette migliorate, lezioni dal farmacista, ordini medici scritti su foglio unico di terapia, utilizzo e addestramento su pompe più semplici da usare (non multivie), uniformità di concentrazione tra diversi reparti, protocolli condivisi di infusione di eparina e insulina.

La terapia “gestita” dal paziente

Se è vero che i pazienti si possono gestire i farmaci a casa (situazione stabile, totalmente controllabile dal paziente) non è vero che si possano gestire allo stesso modo i farmaci in Ospedale (situazione instabile, poco controllabile dal paziente), per cui non conviene stimolare l'autocura in ospedale per lavorare meno (perché un processo costa molto di più).

La prescrizione e la somministrazione di farmaci “al bisogno”

Anche questa pratica è da scoraggiare, in quanto espone il medico a denuncia per negligenza e l'infermiere che somministra a denuncia per esercizio abusivo di professione medica. L'infermiere che somministra un farmaco al di fuori di un ordine medico scritto è passibile di denuncia. Infatti non è chiaro chi stabilisce il bisogno, chi lo verifica, chi e come lo attesti. La prescrizione al bisogno può essere un segno di scarsa professionalità, specie se eseguita per la terapia del dolore.

Farmaci

Un settore di particolare delicatezza è quello della gestione dei farmaci. Le domande a cui occorre rispondere sono:

- Esistono standard di rifornimento?
- Sono in atto verifiche periodiche delle scorte?
- Vengono adottate misure speciali per le scorte di farmaci ad alto costo?
- Esiste un piano di controllo delle scadenze?
- Viene seguito? Le scadenze vengono controllate dalla farmacia?
- Esiste un sistema di monitoraggio di farmaci vicini alla scadenza?
- Negli armadi dei medicinali sono presenti confezioni aperte? (di regola sono ammesse solo sui carrelli di terapia orale).

Il problema della comunicazione

In un sistema complesso come quello dell'Ospedale, in cui le informazioni devono passare senza distorsioni, il problema della comunicazione è fondamentale. La comunicazione può essere omessa per dimenticanza (es. mancato avviso della somministrazione di un farmaco), per eccessiva deferenza gerarchica (non esprimo un parere su una situazione che ritengo pericolosa). Può essere erronea per ambiguità semantica (es. due fratture al braccio – entrambe le braccia fratturate), per ambiguità fonetica o lessicale (es. nomi di farmaci o patologie simili), per la presenza di rumore di fondo (telefoni, staff, allarmi, strumenti ecc.).

La trasmissione delle informazioni deve essere chiara, anche attraverso la ripetizione di ordini e la verifica della comprensione.

La cultura dell'errore e la segnalazione degli eventi avversi

Il codice di Hammurabi (1950 a.C.) prevedeva che: «se un medico opera un uomo per una grave ferita con un coltello di bronzo e ne determina la morte od apre un ascesso nell'occhio di un uomo con un coltello di bronzo, e distrugge l'occhio dell'uomo, gli si dovranno tagliare le dita».

Si possono considerare conseguenze di questa forma mentale della punizione alcuni atteggiamenti ancora troppo diffusi, quali nascondere l'errore quando possibile, se non è possibile attribuirne ad altri la responsabilità, ignorare completamente i mancati incidenti. Anche alcuni errori di sistema sono ancora troppo diffusi, quali la tendenza a colpevolizzare gli operatori di prima linea, negare l'esistenza di errori organizzativi causa di fallimenti del sistema, perseguire ciecamente indicatori economici e di produttività.

Da questi atteggiamenti poco produttivi dal punto di vista della possibilità di migliorare la sicurezza del paziente in Ospedale riducendo i margini di errore, si deve passare ad una nuova filosofia , per la quale:

- La sicurezza è responsabilità di ciascuno e non di specifici servizi o team;
- Occorre partire dal presupposto che l'errore è inevitabile;
- Occorre consentire una linea diretta sulla sicurezza tra base e top management;
- Prima di individuare le responsabilità personali identificare le cause organizzative e dare immediate soluzioni;
- Diffondere l'esperienza sugli errori avvenuti a tutto il sistema.

In presenza di un errore identificato o di un insuccesso, l'approccio deve essere reattivo, (p.es. Chi ha sbagliato? Perché ha sbagliato? C'era un ordine/uno schema da seguire? Era prevista una supervisione? Il personale era stato addestrato/motivato? Erano stati impostati correttamente gli allarmi? Chi doveva controllare gli allarmi? Sono stati presi provvedimenti ? E' stato predisposto un piano per evitare il ripetersi dell'errore? Sono state implementate le raccomandazioni? Sono stati verificati i correttivi?)

Sono numerosi gli esempi pratici di situazioni o eventi a cui prestare particolare attenzione quali la rimozione degli introduttori, la gestione delle vie venose centrali, la prevenzione delle infezioni e delle cadute accidentali, la fuga (?) del paziente, il furto in reparto, lo smarrimento dentiera, etc.

Il "contratto" con il paziente

I protagonisti del progetto terapeutico sono il malato, il medico, la struttura, i familiari, i media, che possono interagire nelle diverse fasi del processo di cura.

Il campo della comunicazione tra questi soggetti deve necessariamente tenere conto di diversi fattori, quali la centralità dell'uomo malato (paziente) nell'intervento sanitario, le peculiarità del fenomeno malattia, la componente emotiva, le peculiarità della struttura sanitaria e dell'intervento sanitario, l'entourage familiare e amicale del malato.

In questo contesto, l'anamnesi riveste grande importanza come momento conoscitivo clinico e relazionale.

Nel rapporto con il paziente è molto importante la chiarezza della comunicazione all'atto della dimissione nelle prescrizioni domiciliari e nelle misure terapeutiche di copertura prudenziale, con obbligo di informazione su patologie collaterali.

Nel rapporto con il paziente va considerata la possibilità di un insuccesso da cause "fisiologiche" nel processo di cura, quali la complicità, il quadro patologico e la sua evoluzione, i limiti della scienza medica. Ovviamente, andrebbero idealmente aboliti i fattori patologici dell'insuccesso quali la colpa professionale medica, l'errore di sistema o la concorrenza dei due fattori.

Il rischio clinico come bisogno di formazione

Da quanto sopra emerge la necessità di progredire dalla cultura della colpa (teoria della "mela marcia", culto della responsabilità personale, focus sull'incidente e sulla persona, provvedimenti disciplinari) alla cultura del "risk management", alla cui base c'è lo sfruttamento dell'errore come occasione di apprendimento e miglioramento.

Il "clinical risk management" tende ad identificare le circostanze che possono portare ad errori nell'assistenza sanitaria. Il rischio clinico valuta l'errore come un valore "etico", in quanto elemento per il miglioramento e la gestione del rischio clinico è preventiva, non repressiva o sanzionatoria e tende ad aumentare la *sicurezza delle procedure*.

La ricerca sulla sicurezza del paziente prevede pertanto:

1. Studio degli errori e degli incidenti
2. Analisi epidemiologica di errori ed incidenti
3. Identificazione dei fattori di rischio
4. Ricerca sui fattori umani
5. Coinvolgimento dei pazienti
6. Sviluppo di indicatori per la sicurezza
7. Simulazione – *in silico* e *in vivo*
8. Valutazione dell'efficacia degli interventi

Lo sfondo dell'errore medico, in una elevata percentuale di casi, è da attribuire a debolezza del sistema. È stato calcolato (Harvard Medical Practice Study -1991) che nel 72.4 % gli incidenti sono la conseguenza di problemi organizzativi e nel 27.6 % sono

legati a negligenza, imperizia, imprudenza. Le “colpe” dell’ organizzazione possono consistere in cattive condizioni di lavoro, turni stressanti, mancata comunicazione tra gli operatori, attribuzione di compiti superiori alle competenze, tecnologie obsolete o malfunzionanti, errori nei percorsi ospedalieri

Il nuovo codice di deontologia medica

L’art. 14 prevede alla voce “Sicurezza del paziente e prevenzione del rischio clinico”:

“Il medico opera al fine di garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente e contribuire all’adeguamento della organizzazione sanitaria, alla prevenzione e gestione del rischio clinico *anche attraverso la rilevazione, segnalazione e valutazione degli errori* al fine del miglioramento della qualità delle cure.

Il medico a tal fine deve utilizzare tutti gli strumenti disponibili per comprendere le cause di un evento avverso e mettere in atto i comportamenti necessari per evitarne la ripetizione; tali strumenti costituiscono *esclusiva riflessione tecnico-professionale, riservata*, volta alla identificazione dei rischi, alla correzione delle procedure e alla modifica dei comportamenti.”

La sicurezza del paziente, pertanto, viene sancita come parte fondamentale dell’agire medico.

Prof. Alessandro Boccanelli. Primario Cardiologo, Clinica Quisisana, Roma.

Per la corrispondenza: alessandro.boccanelli@alice.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN)*. Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

